

Université de Montréal

Spectroscopie et imagerie par résonance magnétique du cerveau: accident
cérébrovasculaire ischémique et maladie d'Alzheimer

par

Martin Labelle

Département de radiologie, Hôpital Saint-Luc du CHUM

Faculté de médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en sciences biomédicales

16 mai, 2002



© Martin Labelle, 2002

W
4
U58
2002
v. 090

Page d'identification du jury

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée:

Spectroscopie et imagerie par résonance magnétique du cerveau: accident
cérébrovasculaire ischémique et maladie d'Alzheimer

présentée par:

Martin Labelle

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:

Pierre-Charles Milette, président-rapporteur

Yvan Boulanger, directeur de recherche, membre du jury

Roger Butterworth, membre du jury

Roxanne Deslauriers, examinateur externe

Thèse acceptée le:
16 mai 2002

11 juillet 2002

Sommaire

Le sujet des travaux présentés dans cette thèse porte sur l'intégration des plus récentes méthodes de résonance magnétique dans le diagnostic et le pronostic de l'accident cérébrovasculaire (ACV) ischémique de nature corticale ou sous-corticale et de la maladie d'Alzheimer. Pour ce faire, des techniques d'imagerie pondérées par diffusion et perfusion jumelées à la technique de spectroscopie par résonance magnétique ont été utilisées afin de caractériser, dans les phases aiguë, subaiguë et chronique, les atteintes ischémiques au sein du noyau nécrotique de l'ACV et de la région hypoperfusée environnante (pénombre ischémique). La spectroscopie par résonance magnétique a aussi été utilisée chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer afin d'établir des corrélations entre les modifications spectrales et les pointages obtenus à différents tests cognitifs spécifiques aux régions étudiées par spectroscopie.

Les principaux résultats observés sont, pour l'ACV, une baisse de l'ensemble des signaux spectroscopiques maintenue durant toute la période de l'expérience (trois mois) au niveau du noyau nécrotique de l'ACV et la démonstration, pour la première fois, de l'existence d'une pénombre ischémique autour des atteintes sous-corticales par l'analyse jumelée de l'imagerie de diffusion et de la spectroscopie par résonance magnétique. Des différences au niveau du coefficient apparent de diffusion, tiré de l'imagerie pondérée par diffusion, ont aussi été observées entre les lésions ischémiques corticales et sous-corticales au cours des trois examens. Les principaux résultats tirés du protocole de la maladie d'Alzheimer sont: des réductions

significatives du signal du *N*-acétylaspartate (marqueur neuronal) au sein de la partie interne du lobe temporal gauche, de la choline et ses dérivés au niveau des parties internes des lobes temporaux médians gauche et droit et une augmentation significative du *myo*-inositol (marqueur glial) au sein des cortex pariéto-temporaux gauche et droit. Ces modifications métaboliques au niveau du lobe temporal gauche, mesurées par spectroscopie par résonance magnétique, ont été corrélées avec la perte de la mémoire verbale. Celles observées au sein du cortex pariéto-temporal gauche ont été corrélées avec les atteintes du langage tandis que celles observées au niveau du cortex pariéto-temporal droit ont été corrélées avec les atteintes visuo-constructives des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Ces résultats, pour l'ACV ischémique, basés sur l'imagerie et la spectroscopie par résonance magnétique montrent, pour la première fois, l'existence de tissu hypoperfusé entourant le noyau nécrotique de l'ACV sous-cortical pouvant correspondre à la pénombre ischémique fréquemment rencontrée dans les atteintes corticales. Ces résultats démontrent aussi des patrons de récupération différents du coefficient apparent de diffusion et des profils spectroscopiques pour les lésions ischémiques corticales et sous-corticales au cours des trois mois suivant l'atteinte. Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, les résultats de spectroscopie par résonance magnétique sont en accord avec les observations neuropathologiques localisées et les profils cognitifs cliniques rapportés chez les patients atteints des premières phases de la maladie d'Alzheimer. Nos résultats supportent le modèle qui

suggère une atteinte débutant au niveau de la partie interne des lobes temporaux et qui s'étend par la suite aux régions corticales supérieures.

Sommaire anglais

The main subject of this thesis concerns the integration of the most recent magnetic resonance methods for the diagnosis and prognosis of cortical and subcortical ischemic strokes as well as Alzheimer's disease. Diffusion-weighted and perfusion imaging techniques combined to magnetic resonance spectroscopy were used to characterize in the acute, subacute and chronic phases ischemic injuries in order to characterize the necrotic core and the ischemic penumbra of strokes. Magnetic resonance spectroscopy was also applied to Alzheimer's disease patients to establish correlations between spectral modifications and scores for different cognitive tests specific to regions studied by spectroscopy.

For the stroke study, the main results were a reduction of all spectroscopy signals for the entire duration of the study (three months) in the necrotic core and a first demonstration of the existence of an ischemic penumbra surrounding subcortical lesions on the basis of a combination of the diffusion-weighted imaging and spectroscopy results. Differences in the apparent diffusion coefficients were also observed between cortical and subcortical strokes at all three examination times. The main results for Alzheimer's disease patients were : significant reductions of the *N*-acetylaspartate (neuronal marker) in the left medial temporal lobe, of the signal from the choline-containing compounds in the left and right medial temporal lobes as well as a significant increase of the *myo*-inositol signal (glial marker) in both right and left parieto-temporal cortices. These metabolic modifications in the left temporal lobe, measured by magnetic resonance spectroscopy, were correlated with verbal memory

loss. Changes in the left parieto-temporal cortex correlated with language impairments while those observed in the right parieto-temporal cortex correlated with visuo-constructional deficiencies.

These results, for ischemic stroke, based on magnetic resonance imaging and spectroscopy show, for the first time, the existence of hypoperfused tissue surrounding the necrotic core of subcortical strokes which could correspond to the ischemic penumbra frequently observed in cortical lesions. These results also demonstrate different patterns of recovery for the apparent diffusion coefficient and spectroscopic profiles in ischemic cortical and subcortical strokes in the three months following the insult. For Alzheimer's disease patients, the magnetic resonance spectroscopy results are in agreement with localized neuropathological observations and clinical profiles reported in early phases of the disease. Our results support a model suggesting an impairment initiated in the medial temporal lobes and extending subsequently to upper cortical regions.

Table des matières

PAGE D'IDENTIFICATION DU JURY	I
SOMMAIRE	II
SOMMAIRE ANGLAIS.....	V
LISTE DES TABLEAUX	X
LISTE DES FIGURES.....	XI
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	XIV
REMERCIEMENTS.....	15
CHAPITRE I: INTRODUCTION	1
1.1 PRINCIPE PHYSIQUE DE LA RMN.....	1
1.2 HISTORIQUE DE LA RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE.....	5
1.3 L'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE	15
1.4 L'IMAGERIE PONDÉRÉE PAR DIFFUSION	21
1.5 L'IMAGERIE DE PERFUSION	27
1.6 LA SPECTROSCOPIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE.....	32
1.7 L'ISCHÉMIE CÉRÉBRALE	43
1.8 LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	49
1.9 ÉTUDES DE L'ACV ISCHÉMIQUE AIGU PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE	54
1.10 HYPOTHÈSES DE RECHERCHE	59
CHAPITRE II: MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	60
2.1 PROTOCOLE DE L'ACCIDENT CÉRÉBROVASCULAIRE AIGU	60
2.1.1 <i>Sélection des patients</i>	60
2.1.2 <i>Méthode RMN</i>	61
2.1.3 <i>Évaluation neurologique</i>	65
2.1.4 <i>Analyse des données d'IRM et de SRM</i>	66
2.1.5 <i>Analyses statistiques</i>	67
2.2 PROTOCOLE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER	68
2.2.1 <i>Recrutement des patients</i>	68
2.2.2 <i>Méthodes RMN</i>	69
2.2.3 <i>Tests neuropsychologiques</i>	72
2.2.4 <i>Analyses statistiques</i>	73
CHAPITRE III: RÉSULTATS	74
3.1 PROTOCOLE DE L'ACCIDENT CÉRÉBROVASCULAIRE ISCHÉMIQUE	74
3.1.1 <i>ACV corticaux</i>	74
3.1.2 <i>ACV sous-corticaux</i>	77
3.1.3 <i>Coefficient apparent de diffusion (ADC)</i>	80
3.2 PROTOCOLE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER	82
3.2.1 <i>Résultats démographiques</i>	82
3.2.2 <i>Résultats de la SRM</i>	84
3.2.3 <i>Corrélations entre les données SRM et les tests cognitifs</i>	88
CHAPITRE IV: DISCUSSION.....	92

4.1	PROTOCOLE DE L'ACV	92
4.1.1	<i>Données de SRM</i>	92
4.1.2	<i>Coefficient apparent de diffusion (ADC)</i>	95
4.1.3	<i>Données en phase chronique</i>	96
4.1.4	<i>Effets de l'agent de contraste sur les signaux de SRM</i>	97
4.1.5	<i>Mesure de la pénombre</i>	99
4.1.6	<i>Effet de l'eau sur les mesures de SRM</i>	99
4.1.7	<i>SRM des ACV lacunaires</i>	100
4.2	PROTOCOLE DE LA MA	103
4.2.1	<i>Paramètres d'acquisition</i>	103
4.2.2	<i>Données SRM</i>	104
4.2.3	<i>Corrélations entre données de SRM et pointages aux tests cognitifs</i>	107
4.2.4	<i>Modèles pathologiques de la MA</i>	108
4.2.5	<i>Données de SRM et modèles pathologiques</i>	109
	CHAPITRE V: CONCLUSION	112
5.1	PROTOCOLE ACV	112
5.2	PROTOCOLE DE LA MA	112
5.3	PERSPECTIVES	113
	RÉFÉRENCES	115

Liste des tableaux

TABLEAU I	PRINCIPAUX ÉLÉMENTS CHIMIQUES OBSERVABLES EN RMN, LEUR FRÉQUENCE DE RÉSONANCE À 2,35 TESLA, LEUR ABONDANCE NATURELLE, LEUR SENSIBILITÉ RELATIVE PAR RAPPORT À L'ATOME D'HYDROGÈNE ET LES ÉLÉMENTS, COMPOSÉS OU MOLÉCULES BIOLOGIQUES QU'ILS RENDENT OBSERVABLES.	2
TABLEAU II	DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES ET CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ET DES SUJETS CONTRÔLES.....	83
TABLEAU III	RAPPORTS DE MÉTABOLITES (MOYENNE \pm ÉCART-TYPE), NOMBRE DE SUJETS ET DEGRÉ DE SIGNIFICATION STATISTIQUE ENTRE LES PATIENTS ATTEINTS DE LA MA ET LES SUJETS CONTRÔLES POUR LES SIX RÉGIONS CÉRÉBRALES ÉTUDIÉES.	86
TABLEAU IV	RÉDUCTION CORRIGÉE DU NAA POUR LE VOLUME DE LÉSION OBSERVABLE EN IPD.	102

Liste des figures

FIGURE 1.1	IMAGES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (A) DE PONDÉRATION T1 (TR = 400 MS, TE = 20 MS), (B) DE PONDÉRATION T2 (TR = 4000 MS, TE = 80 MS) ET (C) DE DENSITÉ PROTONIQUE (TR = 6000 MS, TE = 20 MS). $B_0 = 1,5$ T.	18
FIGURE 1.2	IMAGE PONDÉRÉE PAR DIFFUSION ($b = 1000$ S/MM ²) (A) ET IMAGE DU COEFFICIENT APPARENT DE DIFFUSION (B) D'UNE ATTEINTE ISCHÉMIQUE AIGUË.	22
FIGURE 1.3	IMAGES DE PERFUSION D'UNE ATTEINTE ISCHÉMIQUE CÉRÉBRALE AIGUË. A) VOLUME SANGUIN CÉRÉBRAL RELATIF (RCBV), B) TEMPS MOYEN DE PASSAGE DE L'AGENT DE CONTRASTE (MTT).	29
FIGURE 1.4	.. ORIENTATIONS PARALLÈLE ET ANTI-PARALLÈLE DES SPINS SOUMIS À UN CHAMP MAGNÉTIQUE INTENSE.	33
FIGURE 1.5	COMPORTEMENT DU NOYAU ATOMIQUE SOUMIS À UN CHAMP MAGNÉTIQUE INTENSE (H_0) ET À UNE IMPULSION DE RADIOFRÉQUENCES (RF) MENANT À LA CRÉATION DU MOUVEMENT DE PRÉCESSION LIBRE (FID) ET DU SPECTRE APRÈS LA TRANSFORMATION DE FOURIER.	33
FIGURE 1.6	IMPULSIONS DE RADIOFRÉQUENCES (RFI) ET GRADIENTS DE CHAMP MAGNÉTIQUE SELON LES AXES X, Y ET Z (G_x , G_y ET G_z) EN FONCTION DU TEMPS POUR LA SÉQUENCE DE SPECTROSCOPIE À RÉOLUTION PONCTUELLE (PRESS).	35
FIGURE 1.7	IMPULSIONS DE RADIOFRÉQUENCES (RFI) ET GRADIENTS DE CHAMP MAGNÉTIQUE SELON LES AXES X, Y ET Z (G_x , G_y ET G_z) EN FONCTION DU TEMPS POUR LA SÉQUENCE DE SPECTROSCOPIE D'ÉCHO STIMULÉ (STEAM).	36
FIGURE 1.8	DÉLIMITATION DU VOXEL DE SPECTROSCOPIE OÙ LE CHAMP MAGNÉTIQUE EST HOMOGÈNE POUR LES SÉQUENCES PRESS ET STEAM.	39
FIGURE 1.9	SPECTRE DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE DU PROTON DU CERVEAU MONTRANT LES PRINCIPAUX SIGNAUX DÉTECTABLES. LAC = LACTATE, NAA = N-ACÉTYLASPARTATE, CR = CRÉATINE/PHOSPHOCRÉATINE, CHO = CHOLINE ET DÉRIVÉS ET MI = MYO-INOSITOL.	42
FIGURE 2.1	IMAGES PONDÉRÉES PAR DIFFUSION ($b = 1000$ S/MM ²) D'UN ACV CORTICAL (A) ET SOUS-CORTICAL (B) À MOINS DE 24 HEURES POST-SYMPTÔMES. LES CARRÉS SUR LES IMAGES REPRÉSENTENT LES ZONES (VOXELS) DE SPECTROSCOPIE DU NOYAU NÉCROTIQUE, DE LA PÉNOMBRE ISCHÉMIQUE ET DE LA RÉGION CONTROLATÉRALE SAIN.	64

- FIGURE 2.2 IMAGES DE PONDÉRATION T2 MONTRANT LES RÉGIONS DE SRM POUR: (A) LES PARTIES INTERNES DES LOBES TEMPORAUX ($2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$) ET (B) LES CORTEX FRONTAUX ($3,1 \times 2,3 \times 1,0 \text{ cm}^3$) ET PARIÉTO-TEMPORAUX ($3,7 \times 1,9 \times 1,0 \text{ cm}^3$). LES SPECTRES ONT ÉTÉ ACQUIS DANS LES HÉMISPÈRES GAUCHE ET DROIT..... 70
- FIGURE 3.1 HISTOGRAMMES MONTRANT L'ÉVOLUTION DANS LE TEMPS DES MÉTABOLITES MESURÉS PAR SRM ET DU DÉFICIT NEUROLOGIQUE À MOINS DE 24 HEURES (BLANC), UNE SEMAINE (GRIS PÂLE) ET TROIS MOIS (GRIS FONCÉ) APRÈS LE DÉCLENCHEMENT DES SYMPTÔMES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN ACV CORTICAL. LES RAPPORTS DE MÉTABOLITES ENTRE LA LÉSION ET LA RÉGION CONTROLATÉRALE SAINNE ($(M/H_2O)_{ACV} / (M/H_2O)_{CLS}$) SONT PRÉSENTÉS POUR (A) LE NN ET (C) LA PEN. LES RAPPORTS LAC/H₂O POUR LE NN ET LA PEN AINSI QUE LES POINTAGES AU NIHSS SONT PRÉSENTÉS DANS LES HISTOGRAMMES B, D ET E, RESPECTIVEMENT. LA MOYENNE ET L'ÉCART-TYPE SUR LA MOYENNE SONT ILLUSTRÉS POUR SEPT PATIENTS. 76
- FIGURE 3.2 HISTOGRAMMES MONTRANT L'ÉVOLUTION DANS LE TEMPS DES MÉTABOLITES MESURÉS PAR SRM ET DU DÉFICIT NEUROLOGIQUE À MOINS DE 24 HEURES (BLANC), UNE SEMAINE (GRIS PÂLE) ET TROIS MOIS (GRIS FONCÉ) APRÈS LE DÉCLENCHEMENT DES SYMPTÔMES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN ACV SOUS-CORTICAL. LES RAPPORTS DE MÉTABOLITES ENTRE LA LÉSION ET LA RÉGION CONTROLATÉRALE SAINNE ($(M/H_2O)_{ACV} / (M/H_2O)_{CLS}$) SONT PRÉSENTÉS POUR (A) LE NN ET (C) LA PEN. LES RAPPORTS LAC/H₂O POUR LE NN ET LA PEN AINSI QUE LES POINTAGES AU NIHSS SONT PRÉSENTÉS DANS LES HISTOGRAMMES B, D ET E, RESPECTIVEMENT. LA MOYENNE ET L'ÉCART-TYPE SUR LA MOYENNE SONT ILLUSTRÉS POUR SEPT PATIENTS. 79
- FIGURE 3.3 HISTOGRAMME MONTRANT L'ÉVOLUTION DANS LE TEMPS DU COEFFICIENT APPARENT DE DIFFUSION (ADC) AU NIVEAU DU NN À MOINS DE 24 HEURES (BLANC), UNE SEMAINE (GRIS PÂLE) ET TROIS MOIS (GRIS FONCÉ) APRÈS LE DÉCLENCHEMENT DES SYMPTÔMES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN ACV CORTICAL ET SOUS-CORTICAL. LA MOYENNE ET L'ÉCART-TYPE SUR LA MOYENNE SONT ILLUSTRÉS POUR SEPT PATIENTS DANS CHACUNE DES ATTEINTES. 81
- FIGURE 3.4 SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE DU PROTON DE LA PARTIE INTERNE DU LOBE TEMPORAL (A) D'UN SUJET SAIN ET (B) D'UN PATIENT ATTEINT DE LA MA, ET DU CORTEX PARIÉTO-TEMPORAL (C) D'UN SUJET SAIN ET (D) D'UN PATIENT ATTEINT DE LA MA. LES MODIFICATIONS STATISTIQUÉMENT SIGNIFICATIVES SONT ILLUSTRÉES PAR LES FLÈCHES PLEINES TANDIS QUE LES TENDANCES NON-SIGNIFICATIVES SONT REPRÉSENTÉES PAR LES FLÈCHES VIDES POUR LES MÉTABOLITES *N*-

ACÉTYLASPARTATE (NAA), CRÉATINE (Cr), CHOLINE ET DÉRIVÉS (Cho)
ET MYO-INOSITOL (MI).....88

FIGURE 3.5 GRAPHIQUES MONTRANT LES CORRÉLATIONS ENTRE LES POINTAGES DES TESTS COGNITIFS ET LES RAPPORTS DE MÉTABOLITES MESURÉS PAR SRM DANS LES RÉGIONS CÉRÉBRALES SPÉCIFIQUES DES PATIENTS ATTEINTS DE LA MA: (A) ENTRE LES POINTAGES DES TESTS DE MÉMOIRE VERBALE MESURÉE PAR LE SOUS-TEST *LEARNING* () ET LE SOUS-TEST *WORD RECALL* () DU CVLT ET LE RAPPORT NAA/H₂O DU LTI GAUCHE (R = 0,59, P = 0,027, N = 14 POUR LE *LEARNING*; R = 0,60, P = 0,022, N = 14 POUR LE *WORD RECALL*), (B) ENTRE LA PERFORMANCE DU LANGAGE MESURÉE PAR LE BNT ET LE RAPPORT MI/H₂O DU CPT GAUCHE (R = -0,60, P = 0,022, N = 14), ET (C) ENTRE LES FONCTIONS VISUOCONSTRUCTIVES MESURÉES PAR LE REY CFT ET LE RAPPORT MI/H₂O DU CPT DROIT (R = -0,68, P = 0,010, N = 13). LES RAPPORTS DE MÉTABOLITES SUR L'EAU SONT MULTIPLIÉS PAR 1000.....91

Liste des sigles et abréviations

- ACV: accident cérébrovasculaire
- ADAS: *Alzheimer Disease Assessment Scale*, Test d'évaluation de la maladie d'Alzheimer
- ADC: *Apparent Diffusion Coefficient*, coefficient apparent de diffusion
- ATP: adénosine triphosphate
- BD: *Block Design subtest*, sous-test du WAIS-R mesurant les fonctions visuoconstructives
- BNT: *Boston Naming Test*, test de performance du langage de Boston
- CF: cortex frontal
- Cho: choline et dérivés
- CLS: zone controlatérale saine
- COWAT: *Control Oral Word Association Test*, test de fluidité verbale
- CPT: cortex pariéto-temporal
- Cr: créatine/phosphocréatine
- CVLT: *California Verbal Learning Test*, test de mémoire verbale de Californie
- Da: Dalton
- FID: *Free Induction Decay*, signal décroissant de précession libre
- Gd-DTPA: gadopentétate de diméglumine
- H_0 ou B_0 : Champ magnétique appliqué par l'aimant de l'appareil d'imagerie par résonance magnétique
- IP: imagerie de perfusion
- IPD: imagerie pondérée par diffusion
- IRM: imagerie par résonance magnétique
- ISRM: imagerie spectroscopique par résonance magnétique
- Lac: lactate
- LTI: lobe temporal partie interne
- MA: maladie d'Alzheimer
- mI: *myo*-inositol
- MMSE: *Mini-Mental State Examination*, test d'évaluation psychologique général
- MTT: *Mean Transit Time*, temps moyen de passage
- NAA: *N*-acétylaspartate
- NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*, échelle d'ACV du NIH
- NN: noyau nécrotique de l'ACV
- PCr: phosphocréatine
- PEN: pénombre ischémique
- Pi: phosphate inorganique
- PRESS: *Point-Resolved Spectroscopy*, spectroscopie à résolution ponctuelle
- rCBF: *relative Cerebral Blood Flow*, débit sanguin cérébral relatif
- rCBV: *relative Cerebral Blood Volume*, volume sanguin cérébral relatif
- Rey CFT: *Rey Complex Figure Test*, test des fonctions visuoconstructives de Rey
- RMN: résonance magnétique nucléaire
- SRM: spectroscopie par résonance magnétique
- STEAM: *Stimulated Echo Acquisition Mode*, spectroscopie par écho stimulé
- TE: temps d'écho
- TMT-A: *Trail Making Test (Trail A)*, test d'attention et de rapidité motrice
- TMT-B: *Trail Making Test (Trail B)*, test d'attention et de rapidité motrice
- TR: temps de répétition
- WAIS: *Wechsler Adult Intelligence Scale*, échelle de mesure d'intelligence de Wechsler

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de recherche, Yvan Boulanger, pour son support, ses conseils, sa disponibilité et son amitié.

Je remercie aussi l'équipe des technologues de recherche formée de Claude Bureau, Paule Samson, Martin Lefebvre et Pierre Berthold pour leur précieuse implication.

Merci à Abdesslem Khiat, assistant de recherche, pour ses conseils et son support.

Merci à André Durocher, M.D. pour son implication dans le développement du projet des accidents cérébrovasculaires.

Merci au Département de radiologie du CHUM et au fond FCAR-FRSQ-Santé pour le support financier.

Merci à ma famille et mes amis sans qui ce projet n'aurait jamais été mené à terme.

Et finalement, un merci particulier à ma conjointe Geneviève pour son amour, son amitié, son support et ses encouragements.

Chapitre I: Introduction

1.1 Principe physique de la RMN

La RMN repose sur les propriétés magnétiques des noyaux atomiques. Les noyaux de certains atomes possèdent un moment magnétique nucléaire, c'est-à-dire qu'ils se comportent comme des dipôles magnétiques, comparables à des aimants microscopiques ou des barreaux aimantés, caractérisés par une propriété quantique, le spin.

La RMN s'applique à de nombreux éléments du tableau périodique. À de rares exceptions près, tous les éléments du tableau possèdent au moins un isotope stable doté d'un spin non nul, donc d'un moment magnétique nucléaire. Seuls les noyaux possédant un nombre impair de nucléons (protons et neutrons) ont un spin non nul et se prêtent à la RMN. La sensibilité varie énormément suivant les noyaux. Ainsi, le proton ^1H (abondance naturelle de 99,98%) ou le noyau ^{19}F (abondance naturelle de 100%) dont la fréquence est élevée sont plus faciles à détecter que le noyau ^{13}C (1,1% d'abondance naturelle) dont la fréquence est faible (Tableau I). Les trois principaux noyaux utilisés pour les applications biologiques de la RMN sont l'hydrogène (^1H) (proton), le carbone-13 (^{13}C) et le phosphore-31 (^{31}P).

Tableau I. Principaux éléments chimiques observables en RMN, leur fréquence de résonance à 2,35 Tesla, leur abondance naturelle, leur sensibilité relative par rapport à l'atome d'hydrogène et des exemples de composés biologiques qu'ils rendent observables

Élément	Isotope	Fréquence à 2,35 T (MHz)	Abondance naturelle (%)	Sensibilité relative	Substances observables
Hydrogène	^1H	100	99,98	1	Eau, lipides, métabolites
Phosphore	^{31}P	40,5	100	0,066	ATP, PCr, Pi (pH)...
Carbone	^{13}C	25,1	1,1	0,00018	Métabolites
Sodium	^{23}Na	26,5	100	0,093	Na^+
Potassium	^{39}K	4,7	93,1	0,00051	K^+
Fluor	^{19}F	94,1	100	0,83	Médicaments

L'essor de la RMN en chimie, biologie et en médecine est dû aux propriétés favorables de l'isotope ^1H de l'atome d'hydrogène. Le noyau d'hydrogène est constitué d'une unique particule, le proton dont le spin est $1/2$. Il présente une abondance naturelle très élevée (99,98%) qui facilite l'observation des signaux de RMN et possède un fort moment magnétique μ , ce qui lui confère une grande sensibilité. Le noyau d'hydrogène est présent dans pratiquement toutes les molécules organiques.

Placés dans un champ magnétique, les différents moments μ d'un échantillon vont, à la différence de la boussole qui n'admet qu'une seule orientation, se répartir en deux familles : ceux qui adoptent le sens du champ et ceux qui adoptent le sens contraire. À chacune de ces orientations correspond un niveau d'énergie. Le système est dit alors à l'équilibre : le niveau énergétique inférieur (le plus peuplé) correspond aux moments colinéaires au champ. On parle de levée de dégénérescence des états de spin (effet Zeeman) provoquée par l'induction magnétique.

Pour observer un signal, il faut rompre cet équilibre en peuplant le niveau énergétique supérieur. L'échantillon est alors soumis à un second champ magnétique (produit par une source de radiations électromagnétiques) dont la direction de propagation est orientée perpendiculairement au champ produit par l'aimant. L'énergie est fournie par une impulsion de radiofréquence. La fréquence qui assure la transition est appelée fréquence de Larmor. Le système entre alors en résonance et sa réponse à la perturbation, apportée par l'impulsion de radiofréquence produit le

spectre de RMN. Si tous les protons d'un composé résonnaient exactement à la même fréquence, la RMN ne serait d'aucune utilité pratique pour l'analyse spectroscopique. Or, la fréquence de Larmor d'un proton est affectée par les électrons environnants. En effet, les raies de résonance caractéristiques des noyaux excités apparaissent à des fréquences légèrement différentes, déterminées par l'environnement électronique de ces noyaux. On peut ainsi différencier les protons d'une molécule par leur fréquence. Conventionnellement, la fréquence est exprimée par le déplacement chimique δ dont les unités sont en parties par million (ppm) par rapport à une référence définie:

$$\delta = \frac{\omega_x - \omega_{\text{réf}}}{\omega_{\text{réf}}} \times 10^6$$

où ω_x et $\omega_{\text{réf}}$ sont les fréquences de résonance du composé "x" et de la référence, respectivement, en MHz. Pour le proton, le composé de référence à $\delta = 0$ est le tétraméthylsilane. Il est utilisé comme composé de référence en raison de sa grande solubilité, sa faible sensibilité aux effets de solvant et parce qu'il ne présente qu'un seul pic dans le spectre RMN.

1.2 Historique de la résonance magnétique nucléaire

La première expérience rapportée ayant utilisé la résonance magnétique nucléaire (RMN) remonte à 1946, année où Bloch, Hansen et Packard de l'Université Stanford de même que Purcell, Torrey et Pound de l'Université Harvard ont publié les premiers spectres d'hydrogène ou proton (Bloch *et al.*, 1946; Purcell *et al.*, 1946). Ces travaux ont mené à l'obtention du prix Nobel de physique pour Bloch et Purcell en 1952. Bloch savait, sur la base des travaux précédents sur le spin nucléaire, que la magnétisation nucléaire d'un corps placé dans un champ magnétique pouvait perdre son état d'équilibre (parallèle au champ appliqué) si de l'énergie sous forme de radiofréquences était appliquée sur ce corps. Il savait la fréquence précise à laquelle la magnétisation des noyaux d'hydrogène tournait dans un mouvement de précession autour de l'axe du champ principal. Il conclut que cette action de précession pourrait induire un signal électrique pouvant être capté par une antenne adéquatement accordée à la fréquence de précession. Cette théorie fut vérifiée avec succès sur un échantillon d'eau et ainsi fut réalisée la première expérience RMN (Bloch *et al.*, 1946).

Durant cette même période, Purcell et ses collaborateurs ont démontré qu'il était possible de mesurer l'absorption des radiofréquences au niveau des noyaux d'hydrogène dans la paraffine (Purcell *et al.*, 1946). Leur protocole expérimental était bien différent de celui de Bloch mais il s'agissait en fait de l'observation du même phénomène. Les expériences de Bloch et de Purcell furent publiées à quelques

semaines d'intervalle et il est rapporté que ces deux chercheurs ne s'étaient jamais rencontrés avant la publication de leurs travaux.

Les expériences de Bloch et Purcell se sont cependant butées à des ennuis techniques. Principalement, la condition nécessaire pour l'observation du phénomène de résonance magnétique nucléaire était l'obtention de champs magnétiques homogènes et stables. À cette époque, la visualisation de signaux de résonance magnétique dans les liquides était extrêmement difficile en raison des inhomogénéités de champ magnétique. Les expériences ont été beaucoup facilitées lorsque Russell Varian décida de commercialiser des électro-aimants stables et homogènes que les chercheurs pouvaient se procurer au lieu de les construire eux-mêmes.

L'équation de base qui régit le signal RMN est:

$$\omega = \gamma B_{\text{noyau}}$$

où ω (rad/s) représente la fréquence de résonance, γ (rad/sT) le rapport gyromagnétique du noyau (une propriété physique invariable du noyau) et B_{noyau} (T) le champ magnétique dans l'environnement du noyau étudié. Cette fréquence de résonance est aussi appelée fréquence de Larmor. On ignorait jusqu'aux années 1949-1950 que la fréquence de résonance d'un noyau dans un champ magnétique constant pouvait varier en fonction du composé dans lequel se trouvait ce noyau. Or, il fut démontré que des signaux de ^{19}F et de ^{31}P montraient des variations de fréquences assez grandes pour conclure que ces variations n'étaient pas dues à l'erreur

expérimentale mais bien à un phénomène physique. Il fut donc démontré que la fréquence de résonance pouvait être influencée par les propriétés magnétiques créées par les électrons environnants, ceux-ci pouvant former un blindage face au champ magnétique appliqué. Il en résulte donc que le phénomène de résonance magnétique doit maintenant s'expliquer par la formule suivante:

$$\omega = \gamma B_0 (1 - \sigma)$$

où la valeur de σ , la constante de blindage (généralement exprimée en ppm), dépend de la densité et de la configuration électronique autour du noyau. Ce déplacement de la fréquence de résonance dû à l'environnement chimique est appelé déplacement chimique et est à la base de la plupart des applications chimiques et biochimiques de la RMN.

La démonstration expérimentale du déplacement chimique pour le noyau d'hydrogène n'a été possible qu'après plusieurs améliorations au niveau de l'homogénéité du champ principal. En 1951, le déplacement chimique de l'hydrogène fut démontré pour l'éthanol (Arnold *et al*, 1951) dont le spectre était composé de trois signaux distincts, correspondant aux hydrogènes des groupements présents dans la molécule d'éthanol: OH, CH₂ et CH₃. Cette démonstration a mis en évidence la capacité de la spectroscopie RMN de devenir un outil d'identification des molécules.

Les applications biologiques et médicales de la RMN ne se sont cependant manifestées que dans les années soixante-dix après qu'elle n'urent été bien établies en chimie dans les années soixante. Le développement d'éléments techniques plus

sophistiqués (aimants plus puissants, composantes électroniques et informatiques perfectionnées) ont permis les applications dans le domaine biologique et biomédical. La technique de RMN avec transformée de Fourier a amélioré la sensibilité des expériences en permettant l'acquisition répétée de plusieurs signaux en fonction du temps appelés signaux décroissants de précession libre (*free induction decay* ou FID), l'addition de ces signaux et leur transformation en spectre par une opération mathématique appelée transformation ou transformée de Fourier (Figure 1.5). La RMN avec transformée de Fourier jumelée à de nouvelles séquences d'impulsions a permis, à partir des années 1960, l'application de la résonance magnétique à des noyaux auparavant difficilement quantifiables tels le carbone-13 et la compréhension des interactions dans les solides.

La décennie 1976-1985 fut la période où les applications biologiques de la RMN ont vraiment émergé. La combinaison de la RMN avec transformée de Fourier, des spectromètres de plus en plus sophistiqués et des aimants plus forts et plus stables a permis l'étude à haute résolution de biopolymères en solution et l'investigation *in vivo*. Une réussite majeure de cette époque revient à Nagayama, Wüthrich, Bachmann et Ernst qui firent la démonstration que les séquences de RMN à deux dimensions (2D) étaient applicables aux biopolymères (Nagayama *et al.*, 1977) par les méthodes de spectroscopie corrélée (*Correlated Spectroscopy* ou *COSY*) et spectroscopie nucléaire avec rehaussement Overhauser (*Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy* ou *NOESY*). Ces techniques de RMN à deux dimensions sont aussi importantes pour les études de structures des macromolécules

que l'a été la transformée de Fourier pour l'acquisition des spectres à une dimension (Clore et Groneborn, 1991; Kay, 1995; Wuthrick, 1990). Le professeur Richard Ernst a obtenu le prix Nobel en 1991 pour ses travaux de développement de la RMN à deux dimensions.

C'est en 1980, trois ans après la publication du premier spectre 2D d'une protéine, que les méthodes de suppression des signaux de solvant ont été développées. Ceci a permis l'acquisition de spectres de protéines solubilisées dans l'eau et l'intégration des groupements NH des peptides dans les spectres COSY et NOESY. C'est grâce à ces nouvelles informations qu'est devenue possible la détermination tridimensionnelle des peptides, petites protéines et nucléotides en solution. En 1985, la structure d'une protéine de 57 acides aminés a été publiée (Williamson *et al.*, 1985). Bien qu'encore restreinte à de petites protéines, la RMN commença à s'établir comme une méthode auxiliaire à la cristallographie par rayons-X pour l'étude de la structure des biopolymères. Plus récemment, des techniques à trois et quatre dimensions ont permis des études structurales de plus grosses biomolécules marquées à l'azote-15 et au carbone-13. De nos jours, au niveau de la biologie structurale, la RMN a atteint un niveau d'efficacité comparable à celle de la cristallographie par rayons-X. La structure de protéines de 20 000 Da sont couramment publiées et les méthodes à trois et quatre dimensions peuvent déterminer la structure de protéines allant jusqu'à 30 000 Da (Ikura *et al.*, 1990; Clore et Gronenborn, 1991a).

Dans les années soixante-dix et quatre-vingts, il semblait aussi intéressant d'explorer les possibilités de la RMN avec transformée de Fourier au niveau des cellules vivantes, des organes et des corps entiers. L'idée remonte quand même à 1946, année où Bloch a placé son propre doigt dans un spectromètre et a observé un signal provenant de l'eau contenue dans ses tissus. Plus tard, des études ont été menées sur l'eau contenue dans les globules rouges du sang, sur le sodium des muscles et des cellules sanguines et sur l'eau contenue dans des petits rongeurs. En 1973, Moon et Richards ont observé des signaux distincts de différents composés intracellulaires de réticulocytes par RMN du phosphore-31 (Moon et Richards, 1973). L'année suivante, Hoult et ses collaborateurs ont montré que les changements métaboliques d'un muscle isolé peuvent être suivis par RMN en observant les signaux provenant de l'adénosine triphosphate (ATP), de la phosphocréatine (PCr) et du phosphate inorganique (Pi) (Hoult *et al.*, 1974). Ces résultats ont poussé plusieurs équipes de recherche à développer des méthodes d'isolation et de maintien de tissus biologiques pour qu'ils soient étudiés par RMN (Ammann *et al.*, 1989). Des méthodes de culture cellulaire à l'intérieur des tubes RMN ont été mises au point afin d'étudier ces cellules vivantes par résonance magnétique (Navon *et al.*, 1977). Pour la RMN du proton, l'interprétation des signaux était cependant très difficile étant donné que le signal de l'eau, dont la concentration est de l'ordre de 40-50 M, interférait avec les signaux des métabolites beaucoup moins concentrés (de l'ordre du mM). Cependant, d'autres noyaux, non affectés par la forte concentration de l'eau, étaient utilisés au niveau des tissus biologiques dont le ^{23}Na , le ^{39}K , le ^{19}F et le ^7Li (Boulanger et Vinay, 1989; Kupriyanov *et al.*, 1997; Menon *et al.*, 1993; Evelhoch, 1989).

Parallèlement à la RMN des macromolécules *in vivo*, s'est aussi développée l'imagerie par résonance magnétique (IRM). En 1973, Lauterbur a démontré que des images en deux dimensions peuvent être obtenues en imposant des gradients de champ magnétique sur l'échantillon placé dans l'aimant d'un système RMN (Lauterbur, 1973). Ces gradients modifient la fréquence de Larmor qui devient:

$$\omega = \gamma B_0 (1 + \sum Gr) (1 - \sigma)$$

où G (rad/s) représente l'intensité du gradient appliqué dans la direction r . Ceci permet donc de déterminer la position des spins selon leur emplacement sur l'axe du gradient (le signal total observé provenant principalement de l'eau). Lauterbur conclut que si deux gradients sont appliqués dans deux directions différentes, il est possible de reconstruire une image en deux dimensions de l'échantillon utilisé. Ces techniques de gradients de champ magnétique sont rapidement devenues la méthode la plus utilisée pour l'imagerie 2D et, plus tard, l'imagerie 3D (Kumar *et al.*, 1975). Différents types d'expériences d'IRM ont été développés: pondération en T1, pondération en T2, densité protonique, etc... Ces techniques sont discutées plus loin.

C'est par ces expériences d'imagerie que la RMN a réellement pris toute son importance dans le domaine médical. Les différences au niveau des concentrations d'eau d'un tissu à l'autre et les variations de temps de relaxation des différents métabolites ont inspiré des séquences d'impulsions qui ont permis de distinguer le tissu sain du tissu pathologique (Damadian, 1971). Les développements commerciaux des appareils d'IRM de la fin des années 1970 et du début des années

1980 ont permis d'installer de tels appareils en milieu hospitalier et l'évolution de la résonance magnétique clinique connaît une évolution fulgurante depuis. Le développement de l'IRM a été accompagné du développement de la spectroscopie par résonance magnétique (SRM) *in vivo*, qui permet une analyse des métabolites dans une région ciblée du cerveau (principal organe étudié) ou d'un autre organe. En 1985, des techniques ont été développées afin de jumeler l'IRM et la SRM pour l'étude de diverses pathologies chez l'animal et l'humain. L'IRM pouvait ainsi servir de méthode de localisation pour les séquences de spectroscopie. Deux méthodes principales d'excitation par SRM, détaillées plus loin, ont été développées, STEAM ou méthode d'acquisition par écho stimulé (Frahm *et al.*, 1987) et PRESS ou spectroscopie à résolution ponctuelle (Ordidge *et al.*, 1985; Bottomley *et al.*, 1987).

L'aboutissement de toutes ces découvertes et de tous ces avancements a mené à la spécialisation des applications de la résonance magnétique dans plusieurs domaines. Edwin D. Becker (1993) fait mention de différents champs d'application dont l'analyse chimique, la biologie structurale, la médecine, l'étude des solides, etc...

En 1987, l'utilisation de plus en plus répandue d'appareils d'IRM en milieu hospitalier a conduit le *National Institutes of Health* (NIH) à tenir une conférence réunissant médecins et chercheurs. La possibilité d'un diagnostic à partir d'images de résonance magnétique y a été discutée en plus des facteurs de sécurité reliés à ce type d'examen. Les conférenciers arrivèrent à la conclusion que l'IRM est significativement supérieure aux autres modalités d'imagerie telles la radiographie

par rayons-X et la tomographie axiale assistée par ordinateur (CAT-Scan). Le développement de l'imagerie écho-planaire (*Echo-Planar Imaging* ou EPI), qui permet l'acquisition d'images en une fraction de temps par rapport aux séquences conventionnelles (50 ms vs 5 minutes), a permis de faciliter l'examen, réduire les artefacts dus aux mouvements respiratoires et cardiaques en plus de permettre une meilleure résolution pour les images des organes les plus mobiles. Le développement de séquences spécialisées a aussi contribué à l'augmentation du nombre et de la qualité des examens d'IRM. Des séquences basées sur la perfusion sanguine, la diffusion de l'eau dans le tissu, la consommation locale d'oxygène (imagerie fonctionnelle) ou les effets paramagnétiques d'agents de contraste ont permis de pousser plus loin les recherches, principalement en neuroradiologie. De plus, les nouvelles séquences efficaces de suppression du signal de l'eau ont permis d'intégrer la spectroscopie par résonance magnétique (SRM) à l'IRM. Ceci permet maintenant d'obtenir, en plus de l'information anatomique, des spectres qui démontrent l'état énergétique et métabolique du tissu à l'échelle moléculaire. Les effets d'une pathologie peuvent être observés par SRM avant qu'ils ne soient détectables par IRM.

Les travaux présentés dans cette thèse sont basés sur l'intégration de différentes modalités d'IRM et de SRM applicables en neuroradiologie. Le but était de démontrer que la SRM jumelée à l'IRM représentait une valeur ajoutée à l'examen d'imagerie par résonance magnétique. Cet objectif a été atteint et sera illustré dans les cas de l'accident cérébrovasculaire ischémique en phase aiguë et de la maladie

d'Alzheimer. Par sa haute sensibilité, la SRM peut apporter des informations au niveau de la biochimie du tissu que l'IRM seule ne peut fournir.

1.3 L'imagerie par résonance magnétique

L'aspect théorique de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est relativement simple par rapport aux détails pratiques qu'impliquent son utilisation. Une image en IRM peut être considérée comme un plan à deux dimensions composé de signaux provenant principalement de l'eau. Cette eau, placée dans un champ magnétique homogène intense, n'aura qu'une seule fréquence de résonance. Cependant, si on superpose au champ homogène un petit gradient de champ qui fait en sorte que le champ magnétique devient croissant de gauche à droite du plan d'eau, on aura des fréquences de résonance proportionnelles à l'intensité du champ réellement appliqué. Les protons des molécules d'eau à la droite du plan auront une fréquence de résonance plus rapide que ceux des molécules d'eau à la gauche du plan. Ceci permet d'obtenir la position (distribution spatiale) des protons selon l'un des deux axes du plan. La construction de l'image demande cependant un profil d'au moins deux dimensions. Ceci sera obtenu en appliquant un gradient d'encodage de phase (Bushong, 1988).

Trois éléments sont nécessaires pour reconstruire l'image: la position dans l'axe du gradient de fréquences, l'amplitude du signal et sa phase. Avec ces trois éléments, il est possible de localiser dans le plan la source du signal (sa position en x et en y) et son intensité. De façon simplifiée, le plan est divisé en rangées (selon la phase) et en colonnes (selon la fréquence) et chaque point formé dans ce plan a une intensité propre (amplitude). L'application du gradient de phase se déroule comme

suit: la séquence complète d'impulsions est appliquée plusieurs fois (typiquement 128 ou 256 fois) et le signal provenant de chaque séquence est sauvegardé séparément. La seule variation d'une séquence à l'autre est l'amplitude du gradient de phase. Une transformée de Fourier, appliquée à chacun de ces signaux, détermine une rangée du plan imagé. Chaque point homologue de chacune des rangées est identique au point de vue de la fréquence mais est différent du point de vue de la phase. L'image sera constituée d'une série de points d'intensité propre qui auront une fréquence de résonance différente selon leur position sur l'axe des x et une phase différente selon leur position sur l'axe des y du plan.

L'image résultante de cette reconstruction dépendra aussi des paramètres de pondération choisis. L'intensité de signal de chaque point de l'image est proportionnelle à la concentration de protons mobiles de la région. Si les paramètres ne sont choisis que pour refléter la variation de la concentration de protons dans l'image, cette image est dite de densité protonique. Il est cependant possible d'obtenir des images pondérées selon des paramètres qui apportent une plus grande distinction entre les tissus ou entre le tissu pathologique et le tissu sain. Les différents temps de relaxation T1 et T2 peuvent être exploités afin d'obtenir ces distinctions. Le temps de relaxation T1 est défini comme la constante de temps nécessaire pour que la magnétisation longitudinale atteigne sa valeur d'équilibre après une excitation tandis que le temps de relaxation T2 correspond à la constante de temps nécessaire pour que la magnétisation transverse atteigne sa valeur d'équilibre après une excitation dans un

champ magnétique parfaitement uniforme (la même constante de temps dans un champ magnétique non homogène est appelée $T2^*$) (Morris, 1986).

Supposons deux tissus ayant une quantité équivalente de protons mobiles (donc de même densité protonique) mais dont les caractéristiques de relaxation sont différentes. Il est possible d'obtenir des contrastes nets en faisant varier adéquatement les paramètres d'acquisition TE (temps d'écho) et TR (temps de répétition ou *repetition time*). Le TE correspond à l'intervalle de temps entre la première impulsion de radiofréquences (impulsion d'échantillonnage) et le sommet de l'écho généré par la séquence (écho de spins ou séquence analogue). Le TR correspond à l'intervalle de temps entre le début d'une séquence d'impulsions et le début de la séquence d'impulsions suivante. La variation de ces paramètres d'acquisition au niveau du cerveau permet d'obtenir des contrastes entre la matière blanche, la matière grise, le liquide céphalo-rachidien (Figure 1.1). Ces modifications de paramètres d'acquisition permettent aussi d'optimiser les différences entre le tissu sain et le tissu pathologique.

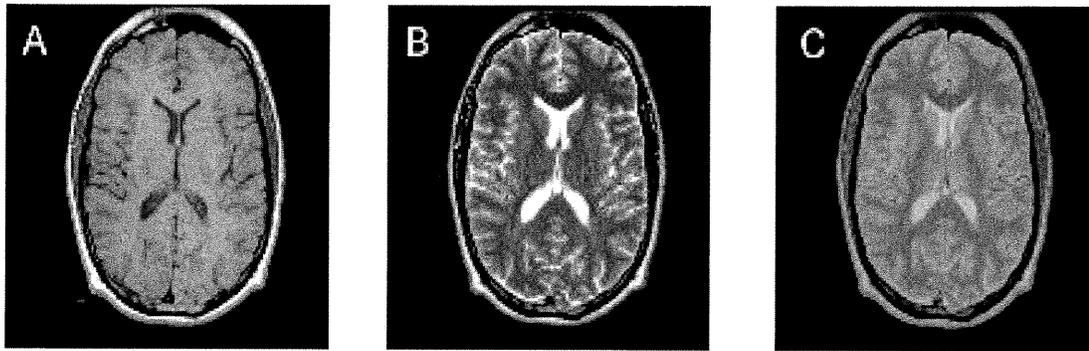


Figure 1.1 Images de résonance magnétique (A) de pondération T1 (TR = 400 ms, TE = 20 ms), (B) de pondération T2 (TR = 4000 ms, TE = 80 ms) et (C) de densité protonique (TR = 6000 ms, TE = 20 ms). $B_0 = 1,5$ T.

Dans le cas où le TR est très long, les protons de la matière blanche comme ceux de la matière grise auront une récupération complète de leur magnétisation longitudinale malgré leurs différents T1 respectifs. La différence entre les deux T1 n'affectera pas la magnétisation longitudinale disponible pour le prochain écho. En supposant que les deux tissus ont aussi un T2 différent, un court TE fera en sorte que la variation de la magnétisation transverse sera très faible. L'image résultante de ce type de séquence (long TR et court TE) est appelée image de densité protonique puisque ni le T1 ni le T2 n'aura un grand effet sur l'intensité de signal qui formera l'image (Wehrli *et al.*, 1984). Des paramètres typiques pour obtenir une image de densité protonique du cerveau sont TR = 6000 ms et TE = 20 ms, dans un aimant de 1,5 T.

Si l'on conserve un long TR mais que l'on allonge le TE, on obtient toujours une récupération complète de la magnétisation longitudinale mais le TE étant plus long, on obtient une image dont l'intensité de signal sera pondérée selon les valeurs de T2 dans les tissus qui la composent. Un tissu dont le T2 est court aura une plus petite magnétisation transverse qu'un tissu au T2 plus long. Sa contribution à l'image sera donc moindre. Ce type d'image est appelé image pondérée en T2 et est caractérisé par un long TR et un court TE (Wehrli *et al.*, 1984). Des valeurs typiques de TR et de TE pour obtenir une image pondérée en T2 du cerveau sont 4000 ms et 100 ms, respectivement, dans un aimant de 1,5 T.

Pour pondérer une image selon le T1, on doit ramener le TR au niveau du T1 des tissus et avoir un TE très court. Le TE court ne permet pas une perte significative de la magnétisation transverse, ce qui n'induit pas d'effets causés par la différence des T2 des tissus. Cependant, comme le TR est court, la magnétisation longitudinale présente avant chaque excitation par la séquence d'impulsion dépendra de sa vitesse de récupération de l'excitation précédente. Un tissu dont le T1 est court aura une récupération longitudinale plus rapide, ce qui implique qu'une plus grande portion de la magnétisation pourra être excitée à l'impulsion suivante. Il s'ensuit que plus le T1 d'un tissu est court, plus le signal provenant de ce tissu sera intense dans l'image résultante d'une séquence à court TR et à court TE (Wehrli *et al.*, 1984). Dans le cerveau, une image pondérée en T1 est typiquement acquise avec un TR = 400 ms et un TE = 20 ms, dans un aimant de 1,5 T.

En résumé, on peut conclure que le TR est un paramètre qui permet le contrôle de la pondération T1 tandis que le TE permet de contrôler la pondération T2 de l'image. Les tissus à court T2 seront de faible intensité sur une image pondérée en T2 mais les tissus à court T1 seront très intenses sur une image pondérée en T1 (Wehrli *et al.*, 1984; Wehrli, 1986). Les paramètres T1 et T2 varient d'un tissu à l'autre et correspondent aux valeurs moyennes des temps de relaxation des protons dans ces tissus. Lorsque le tissu devient pathologique, ses propriétés de relaxation peuvent être affectées et c'est pourquoi l'IRM permet l'identification et le diagnostic de nombreuses lésions à différents stades pathologiques.

1.4 L'imagerie pondérée par diffusion

L'imagerie pondérée par diffusion (IPD) constitue aujourd'hui l'un des meilleurs outils afin de diagnostiquer l'ischémie cérébrale et ce très tôt après le déclenchement des symptômes (Moseley *et al.*, 1990a; Busza *et al.*, 1992; Hossmann *et al.*, 1994). Cette séquence produit des images affectées par le mouvement aléatoire (mouvement Brownien) des molécules d'eau et permet de mesurer le mouvement de l'eau dans l'eau, phénomène appelé diffusion-propre (*self-diffusion*). La mesure de la diffusion par résonance magnétique remonte à 1965 (Stejskal et Tanner, 1965), mais c'est dans les années quatre-vingts que cette séquence fut utilisée pour la première fois sur des modèles animaux et humains (Wesbey *et al.*, 1984; Le Bihan *et al.*, 1989).

La séquence d'IPD est réalisée par l'ajout d'une paire de forts gradients (appelés gradients de diffusion) à une séquence d'imagerie par résonance magnétique traditionnelle (de type écho de spins). Le premier gradient de diffusion est appliqué afin de déphaser les spins des protons selon un axe déterminé et le second permet de rephaser ces mêmes spins s'ils ne se sont pas déplacés. Les spins qui se seront déplacés ne seront donc pas remis en phase comme les spins stationnaires et il s'ensuivra une diminution de signal (Le Bihan *et al.*, 1986). La perte du signal sera donc proportionnelle au mouvement des molécules et à l'intensité des gradients. La valeur "b" est fonction de l'intensité des gradients de diffusion et est exprimée en s/mm^2 . La valeur de b est déterminée par l'équation $b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$ où γ

représente le rapport gyromagnétique (Mhz/tesla), G représente l'intensité des gradients de diffusion, δ représente la durée de l'application des gradients de diffusion et Δ représente le temps entre l'application des gradients de diffusion. Cette séquence permet aussi de visualiser la cartographie du coefficient apparent de diffusion (*Apparent Diffusion Coefficient* ou ADC) qui permet d'obtenir une image reconstruite basée principalement sur l'effet de diffusion en réduisant la composante T2 de l'image source (Figure 1.2).

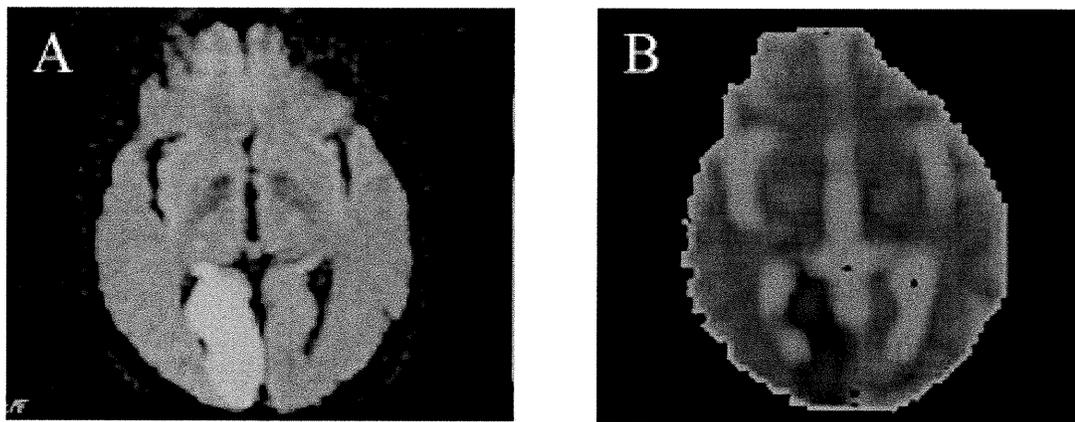


Figure 1.2 Image pondérée par diffusion ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$) (A) et image du coefficient apparent de diffusion (B) d'une atteinte ischémique aiguë. La région en surbrillance en A et la région plus foncée en B montrent la zone où la diffusion est altérée.

Le calcul sur lequel est basé cette cartographie est le suivant:

$$\text{ADC} = -\ln(S1/S0) / b$$

où S_0 représente le signal obtenu à $b = 0$ et S_1 est le signal obtenu à b_1 ($b > 0$).

La biophysique régissant la modification de l'ADC lors de l'ischémie demeure cependant encore partiellement inconnue. Il y a consensus pour confirmer que cette baisse de diffusion est un marqueur du gonflement cellulaire et de la réduction du volume extracellulaire. Des données spectroscopiques ont confirmé que ce gonflement cellulaire induit par l'entrée massive de sodium et d'eau se produit autant au niveau des neurones que des cellules gliales (Wick *et al.*, 1995).

Les expériences sur les modèles animaux ont démontré que la diffusion est diminuée de 40% à 50% dès les premières minutes suivant l'ischémie. La région ischémique est révélée en IPD par une zone au signal hyperintense. Cette surbrillance de la région ischémique s'explique par le fait que l'ischémie réduit le métabolisme cellulaire global et l'activité d'enzymes, principalement la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ responsable du maintien des gradients ioniques de sodium et de potassium de la cellule (Mintorovitch *et al.*, 1994). L'arrêt de fonctionnement de cette pompe ionique crée une entrée d'eau dans la cellule menant, au bout de quelques minutes, à l'œdème cytotoxique (Helpert *et al.*, 1993). La séquestration de l'eau dans la cellule limite sa diffusion et c'est ce phénomène qui est responsable du signal hyperintense observé en IPD.

Chez l'humain, la première étude d'IPD dans le cas de l'ischémie cérébrale a été réalisée par Warach et collaborateurs (1992) sur un appareil IRM opérant à 1,5

Tesla. L'étude a démontré qu'il est possible de visualiser, par cette séquence, la lésion ischémique aussi tôt que 105 minutes après le déclenchement des symptômes alors que les autres méthodes d'IRM (T1, T2, densité protonique) s'étaient toutes montrées négatives à ce stade. À partir de données mesurées sur 32 patients, Warach a établi que l'ADC est diminué en moyenne de 34% au cours des 12 premières heures suivant l'insulte, 49% entre 12 et 24 heures et 42% 48 heures après le déclenchement des symptômes (Warach *et al.*, 1992).

Une analyse rétrospective de 122 patients a été réalisée afin de vérifier la sensibilité et la spécificité de l'IPD dans le cas de l'ischémie cérébrale aiguë (Warach et Edelman., 1996). Cette méthode d'imagerie s'est montrée positive dans 99 cas sur 105 (94,3% de sensibilité) et négative dans 15 des 17 cas où il n'y avait pas d'infarctus (88,2% de spécificité). L'IPD avait une valeur prédictive positive de 98,0% et une valeur prédictive négative de 70,0%. Le fait de calculer les valeurs de coefficient apparent de diffusion (ADC) et de les comparer aux images brutes d'IPD a permis d'éliminer deux faux positifs faisant ainsi grimper la valeur prédictive positive à 100% et la valeur prédictive négative à 81,0%. Ces résultats montrent très clairement l'apport bénéfique de l'IPD et du coefficient apparent de diffusion dans l'optimisation du diagnostic de l'accident cérébrovasculaire ischémique aigu. La même équipe publia deux ans plus tard une suite à cette étude où 194 cas étaient étudiés. Une sensibilité de 88% et une spécificité de 95% étaient maintenant obtenues pour l'IPD. Dans les cas étudiés à moins de six heures post-symptômes, la sensibilité était de 94% et la spécificité était de 100% (Lovblad *et al.*, 1998).

Un des principaux avantages de l'IPD est qu'elle est très sensible et qu'elle permet de visualiser avant toute autre méthode les zones atteintes lors de l'ischémie. Elle permet aussi de distinguer les attaques récentes des anciennes car seules les attaques aiguës sont visibles uniquement en diffusion (les lésions subaiguës peuvent également être détectées en diffusion mais elles le seront aussi en imagerie traditionnelle T1 ou T2). Comme l'ischémie évolue dans le temps, le signal perçu en diffusion change en fonction du temps. En phase hyperaiguë (0-6 heures après l'attaque), l'IPD montre une région hyperintense qui correspond au territoire desservi par le vaisseau obstrué tandis que l'imagerie pondérée en T2 reste normale. En phase aiguë (6-96 heures), le signal hyperintense vu en IPD se maintient. La taille de la zone peut cependant être changée, elle peut être diminuée s'il y a eu reperfusion très tôt après l'attaque, ou augmentée si l'obstruction du vaisseau s'est aggravée ou si d'autres vaisseaux environnants se sont obstrués. C'est généralement durant cette phase (entre 24 et 48 heures) que l'anomalie de signal est maximale (Hoen-Berlage *et al.*, 1995). De plus, durant cette phase, l'imagerie pondérée en T2 peut montrer des anomalies en révélant des régions au signal hyperintense. En phase subaiguë (4-10 jours), le signal hyperintense vu en IPD est généralement redevenu normal ou demeure légèrement hyperintense tandis que l'imagerie pondérée en T2 montre clairement la lésion par un signal hyperintense. Finalement, en phase chronique, le signal en IPD devient généralement hypointense tandis que la lésion "finale" est toujours visible en imagerie pondérée en T2.

La perte de signal avec le temps, sur les images IPD, n'est pas liée à une récupération ou à une normalisation du déficit clinique (sauf dans le cas d'une reperfusion très précoce), la présence de l'anomalie de signal sur l'image pondérée en T2 en étant la preuve. Le phénomène observé est en fait une pseudonormalisation du signal induite par la dégénérescence et la dégradation du tissu atteint de même que par l'émergence de neurones eosinophiliques (Welch *et al.*, 1995; Garcia *et al.*, 1995; Schlaug *et al.* 1997). Le signal hypointense en phase chronique peut s'expliquer par la perte de l'intégrité des membranes, la nécrose cellulaire et l'évolution de l'infarctus vers une formation de consistance liquide, tel que démontré par les travaux histopathologiques de Takahashi *et al.* (1993).

1.5 L'imagerie de perfusion

L'imagerie par résonance magnétique de perfusion (ou imagerie pondérée hémodynamiquement) repose essentiellement sur l'hémodynamique. Elle est utilisée afin de mesurer des volumes et des débits sanguins de même que des temps de passage ou temps de transit du sang dans le tissu. Au niveau cérébral, des valeurs absolues ou relatives de volume et de débit peuvent être évaluées par cette méthode. Les paramètres sont dits relatifs lorsqu'ils sont comparatifs et non basés sur des méthodes de quantification absolue. Il existe deux principales méthodes pour l'imagerie de perfusion soit, le marquage des spins artériels (*Arterial Spin Labeling*) et la modification de la susceptibilité magnétique intravasculaire (*Intravascular Magnetic Susceptibility*).

Le marquage des spins artériels ne nécessite aucun agent paramagnétique. Le sang (l'eau qu'il contient) devient le traceur cinétique par une technique d'inversion des spins du sang artériel qui nourrit la zone à étudier (Roberts *et al.*, 1994; Williams *et al.*, 1992). Cette technique appelée EPISTAR (*Echo-Planar Imaging and Signal Targeting with Alternating Radiofrequency*) permet une quantification absolue du débit sanguin dans la zone étudiée (Buxton *et al.*, 1995). La technique EPISTAR marque, par inversion des spins, le sang artériel en amont puis visualise ce sang "marqué" lors de son passage dans la zone d'intérêt, ce qui permet d'évaluer le débit sanguin dans la zone d'ischémie de façon absolue, sans avoir recours à l'injection en bolus d'un agent paramagnétique. Cependant, la modification de signal induite par

cette méthode est très faible par rapport à la modification produite par les méthodes qui utilisent un agent paramagnétique et l'acquisition ne se limite qu'à une seule tranche de tissu, ce qui ne permet pas de visualiser la lésion ischémique dans sa globalité.

La modification de la susceptibilité magnétique demeure la méthode la plus souvent employée pour l'imagerie de perfusion. Cette technique est basée sur l'effet de passage d'un agent paramagnétique exogène comme le complexe gadolinium-acide diéthyltriaminepenta-acétique (Gd-DTPA) ou endogène (déoxyhémoglobine). Ces agents paramagnétiques induisent des changements de susceptibilité magnétique liés à la perfusion cérébrale (Moseley *et al.* 1990; Rosen *et al.*, 1989; Villringer *et al.*, 1988). Le passage en bolus du gadolinium (Gd) réduit le temps de relaxation (principalement le T1) du tissu qu'il traverse. À long temps d'écho, ceci permet de générer des images pondérées en T2*. Le signal généré par le tissu sera donc très faible si beaucoup de Gd se retrouve fortement concentré dans ses vaisseaux et son lit capillaire. Un tissu normalement perfusé aura un effet T2* marqué et une forte diminution de signal tandis qu'une région hypoperfusée sera faiblement infiltrée de Gd et présentera un effet T2* réduit, donc un signal peu perturbé.

Différents types d'images sont extraits des séquences de perfusion. Les trois principaux types sont fonction du volume sanguin cérébral relatif (*relative Cerebral Blood Volume* ou rCBV), du débit sanguin cérébral relatif (*relative Cerebral Blood Flow* ou rCBF) et du temps moyen de passage de l'agent de contraste (*Mean Transit*

Time ou MTT) (Figure 1.3). On peut aussi créer une image en fonction du temps d'atteinte de l'effet maximal de l'agent de contraste (*Time To Peak* ou TTP) qui est le temps écoulé entre l'injection et l'effet maximal du bolus de l'agent de contraste.

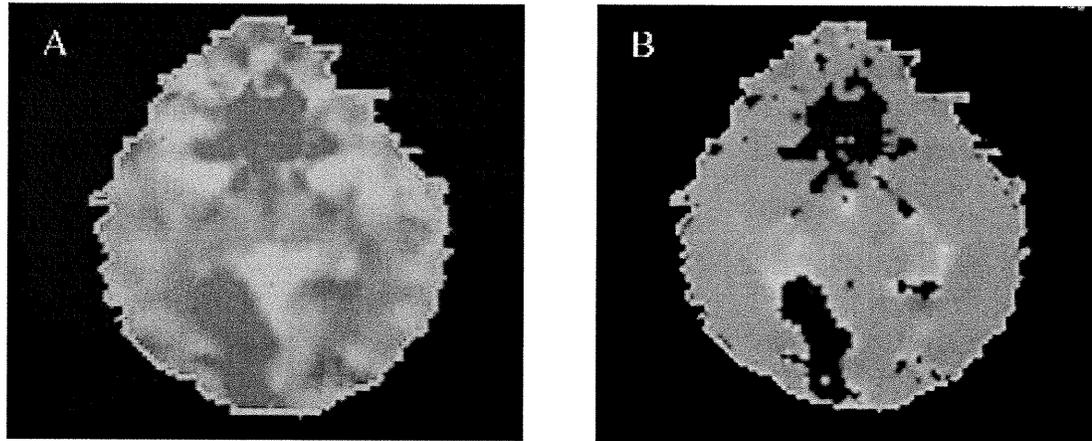


Figure 1.3 Images de perfusion d'une atteinte ischémique cérébrale aiguë. A) volume sanguin cérébral relatif (rCBV), B) temps moyen de passage de l'agent de contraste (MTT). Les zones claires représentent les régions où la perfusion est normale tandis que les zones foncées indiquent un faible volume sanguin cérébral relatif (A) ou un long temps de passage de l'agent de contraste (B).

Le rCBV correspond à l'aire sous la courbe si l'on trace l'intensité de signal en fonction du temps. Étant donné que cette courbe représente une réduction de signal induite par le passage du Magnevist™, l'aire sous la courbe ici mentionnée correspond à la surface formée au dessus du tracé qui, par convention, est équivalent

à l'aire sous la courbe d'une modification positive de signal. L'importance de la perte de signal (effet T2*) est reliée à la concentration de l'agent de contraste qui elle est directement proportionnelle au volume sanguin cérébral dans le tissu sain (Belliveau *et al.*, 1990). Le MTT est dérivé du temps de passage de l'agent de contraste. Il s'agit du temps écoulé au cours duquel il y a modification du signal par l'agent de contraste dans le tissu. Le MTT est donc plus près d'une mesure de débit que d'une mesure de volume. Il permet de visualiser des erreurs non visibles sur les images rCBV.

Comme signalé plus haut, le rCBV est en fait l'aire sous la courbe si l'on trace l'intensité du signal en fonction du temps. Mais deux courbes peuvent avoir la même aire sans avoir la même allure: une cloche large et évasée aura la même aire qu'une cloche haute et étroite. Comme le MTT est une mesure du temps de passage de l'agent de contraste, il sera différent pour ces deux conformations. Le rCBF est quant à lui, l'intégration des deux autres paramètres. Le rapport rCBV/MTT sera proportionnel au débit ou rCBF qui est en fait la déconvolution mathématique de l'apport artériel dans le tracé concentration-temps.

Typiquement, l'imagerie de perfusion est au centre du débat de la pénombre ischémique, ce tissu atteint mais potentiellement réversible lors de l'ischémie. L'anomalie de signal vue en IPD a jusqu'à tout récemment été considérée comme montrant le noyau nécrotique de l'ACV ischémique. Des données récentes semblent démontrer que très tôt dans l'ischémie, l'IPD pourrait aussi montrer une partie de cette pénombre ischémique puisque la taille de la zone altérée en phase hyperaiguë

est plus grande que celle vue en phase aiguë ou subaiguë (Marks *et al.*, 1999). Comme il arrive que la zone altérée en perfusion (MTT et/ou rCBV) soit plus grande que la zone altérée en IPD en phase aiguë, il a été suggéré (mais aussi contesté) que la différence de volume entre les anomalies de diffusion et celles de perfusion représente la zone de pénombre ischémique. Ces données sont basées sur les cas où l'imagerie de perfusion en phase aiguë a su prédire la taille finale de l'infarctus visualisé en IPD et en imagerie pondérée en T2 (Warach *et al.*, 1996; Tong *et al.*, 1998). Comme il sera discuté plus loin, notre étude n'a pu établir de corrélations valables entre la taille des lésions observées en imagerie de perfusion en phase aiguë et un pronostic clinique au niveau de l'évolution de la lésion ischémique.

Quoi qu'il en soit, l'imagerie pondérée par diffusion et l'imagerie de perfusion constituent d'excellents outils diagnostiques pour l'ischémie cérébrale surtout qu'elles permettent, lorsqu'elles sont utilisées conjointement, un diagnostic rapide et précis des zones atteintes tout en démontrant les zones qui peuvent potentiellement bénéficier des thérapies agressives récentes (*recombinant tissue-type Plasminogen Activator* ou rt-PA, pro-urokinase).

1.6 La spectroscopie par résonance magnétique

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) permet d'obtenir des signaux d'atomes provenant des cellules, des tissus ou des organes possédant des noyaux ayant des propriétés magnétiques. Dans le domaine biomédical, les principaux noyaux atomiques possédant ces propriétés sont: l'hydrogène ou le proton (^1H), le phosphore (^{31}P), le carbone-13 (^{13}C), le sodium (^{23}Na), l'azote (^{15}N) et l'oxygène (^{17}O). Tous ces noyaux se retrouvent dans des ions (ex.: Na^+) existant dans les fluides biologiques ou font partie de molécules retrouvées dans un milieu biologique telles l'eau, la phosphocréatine, l'ATP, le lactate, le glutamate et plusieurs autres. La détection des signaux RMN de ces noyaux permet d'obtenir de précieuses informations sur la structure et le métabolisme des molécules auxquelles ils sont associés.

Le spin nucléaire, analogue à un mini-aimant, effectue un mouvement de précession dans la direction du champ appliqué (B_0) ou en direction opposée puisqu'il possède un moment cinétique. Pour l'hydrogène, le nombre de spin est de $\frac{1}{2}$, ce qui veut dire que deux orientations sont possibles lorsque ce noyau est placé dans un champ magnétique statique intense (Figure 1.4). Ces deux orientations ne sont pas équivalentes en énergie et la différence d'énergie entre ces deux états est proportionnelle à l'intensité du champ magnétique statique appliqué. Des transitions entre ces deux états sont possibles si un champ magnétique oscillant (radiofréquence) est appliqué à l'échantillon dans le champ magnétique statique (Figure 1.5).

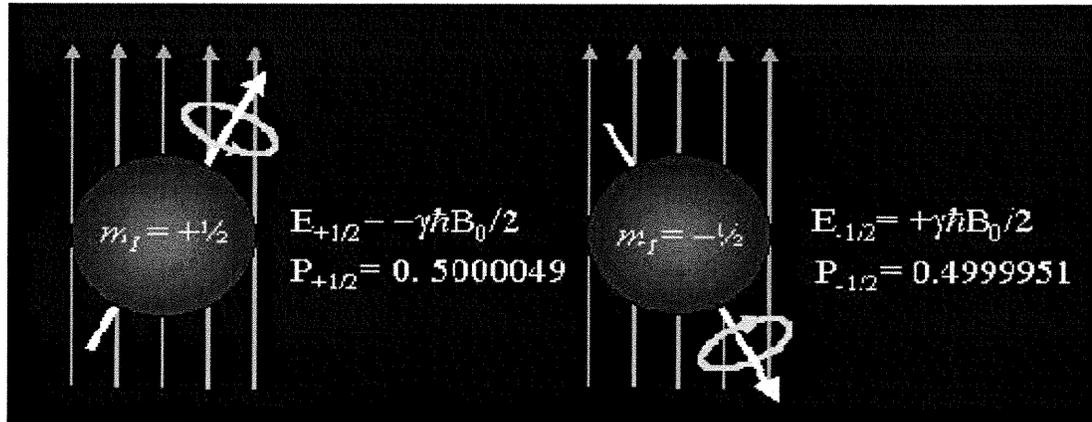


Figure 1.4 Orientations parallèle et anti-parallèle des spins soumis à un champ magnétique intense.

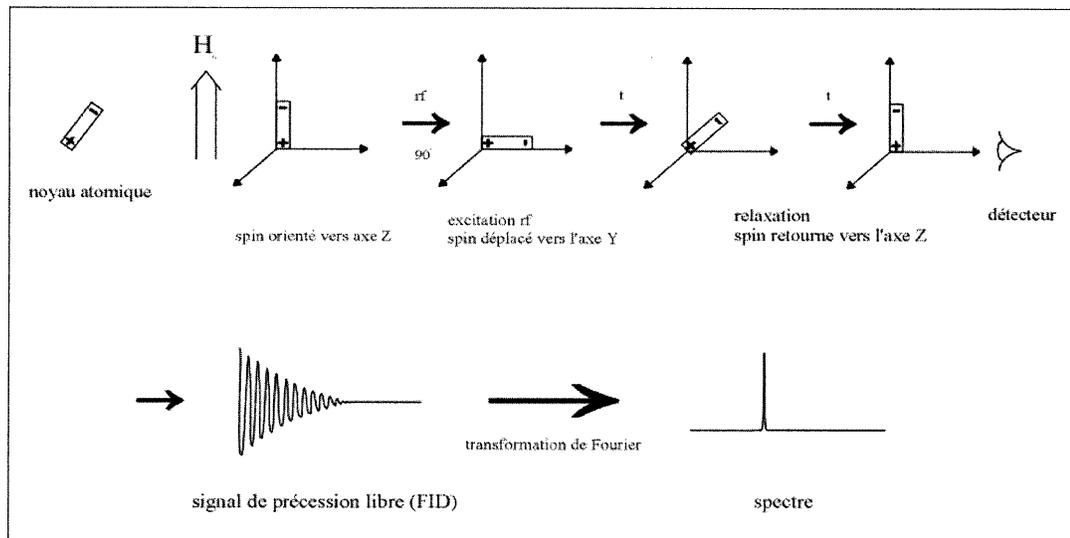


Figure 1.5 Comportement du noyau atomique soumis à un champ magnétique intense (H_0) et à une impulsion de radiofréquences (rf) menant la création du signal de précession libre (FID) et du spectre après la transformation de Fourier.

Les noyaux dont le nombre de spin est égal à $\frac{1}{2}$ (dipôles) possèdent de meilleures caractéristiques RMN que les noyaux dont le nombre de spin est plus grand (Gadian, 1995). C'est pour cette raison que l'ensemble des études RMN des systèmes vivants repose sur les noyaux dont le spin est $\frac{1}{2}$ comme l'hydrogène, le carbone-13, le fluor-19 et le phosphore-31. L'isotope 12 du carbone et l'isotope 16 de l'oxygène ont un spin de zéro et sont donc "invisibles" en RMN.

La SRM permet d'obtenir des informations chimiques basées sur la fréquence de résonance des noyaux étudiés. Combinée à l'IRM dans un tissu ou un organe, elle permet l'obtention localisée de profils chimiques reflétant l'activité métabolique de la région tissulaire d'intérêt. Des techniques utilisant les gradients de champ magnétique ont été développées pour la détection SRM dans un voxel et les deux principales sont les techniques PRESS (*Point-Resolved Spectroscopy*) et STEAM (*Stimulated Echo Acquisition Mode*) (Figures 1.6 et 1.7).

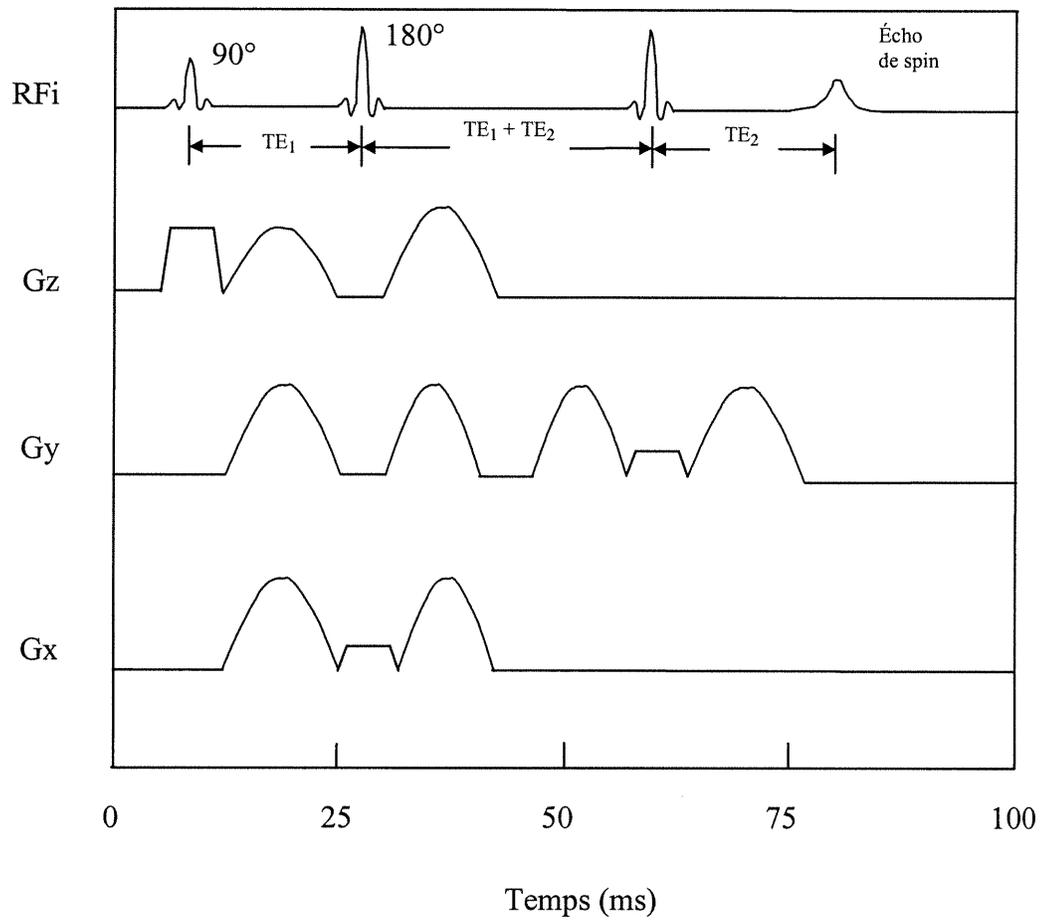


Figure 1.6 Impulsions de radiofréquences (RFi) et gradients de champ magnétique selon les axes x, y et z (Gx, Gy et Gz) en fonction du temps pour la séquence de spectroscopie à résolution ponctuelle (PRESS).

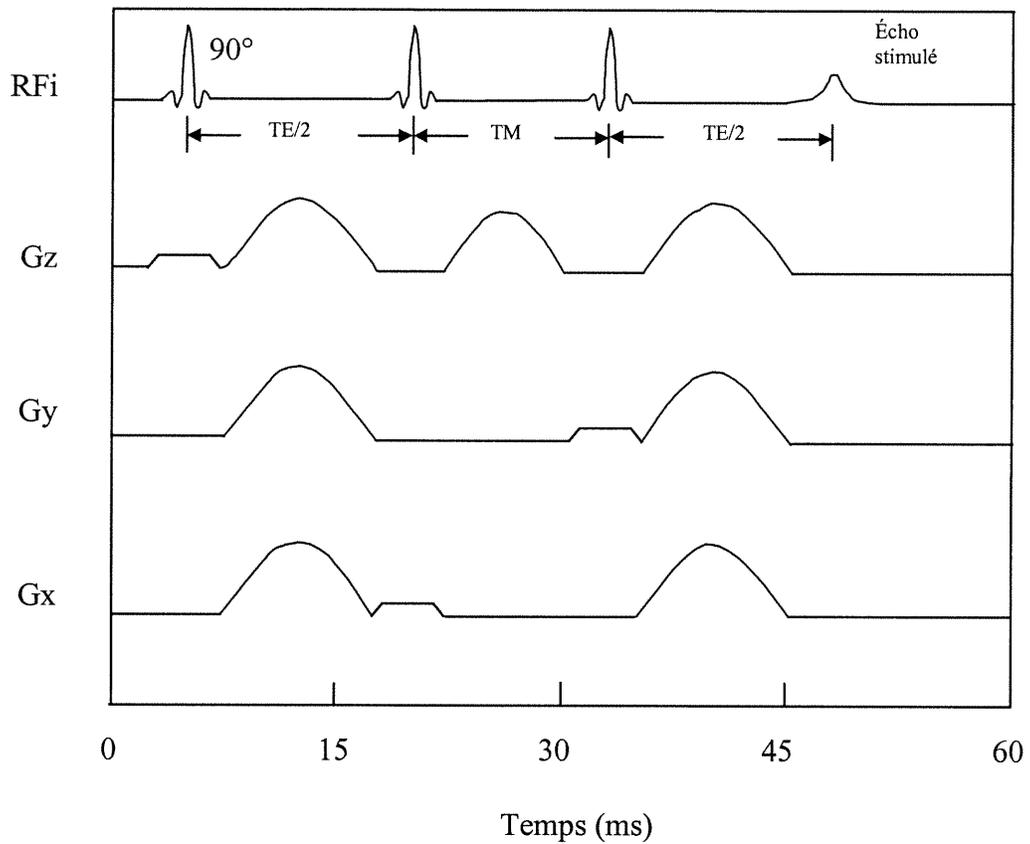


Figure 1.7 Impulsions de radiofréquences (RFi) et gradients de champ magnétique selon les axes x, y et z (G_x , G_y et G_z) en fonction du temps pour la séquence de spectroscopie par écho stimulé (STEAM). TM = temps de mixage.

La technique PRESS utilise la séquence d'impulsions suivante (Figure 1.6):

$90^\circ - TE1 - 180^\circ - (TE1 + TE2) - 180^\circ - TE2 - \text{acquisition}$

Elle a été développée par Ordidge *et al.* (1985) et perfectionnée par Bottomley *et al.* (1987). Chacune des impulsions n'est appliquée qu'à une tranche de tissu. La première paire d'impulsions génère un écho au temps TE1 après la première impulsion de 180° mais seulement au niveau des spins localisés à la croisée des deux tranches affectées. Un deuxième écho est généré au temps TE2 après l'application de la deuxième impulsion de 180° mais seulement au niveau des spins excités par les trois radiofréquences. Ceci correspond donc à un volume unique d'intérêt défini par l'intersection des trois tranches choisies. Des gradients destructeurs sont aussi appliqués afin d'éviter tout signal pouvant provenir de spins n'ayant subi qu'une seule ou deux impulsions.

Pour le proton, cette séquence est généralement précédée d'une séquence de suppression de solvant. Une impulsion de 90° est appliquée à une fréquence bien précise afin d'exciter une fine bande de fréquences qui comprend le signal de l'eau. Un gradient destructeur est alors appliqué dans le but d'éliminer la magnétisation résultante de cette bande de fréquences excitées. Ceci fait en sorte que les protons des molécules d'eau n'aient aucune magnétisation nette et ce dans aucune direction tandis que les protons des autres molécules restent alignés selon l'axe perpendiculaire

d'impulsion (généralement appelé l'axe z, le champ principal d'excitation étant appliqué dans le plan x-y).

La méthode STEAM (acronyme pour *STimulated Echo Acquisition Mode*) (Frahm *et al.*, 1987) possède une séquence d'impulsions différente de la méthode PRESS. Cette séquence est la suivante (Figure 1.7):

90° - TE/2 - 90° - TM - 90° - TE/2 – acquisition

où TM représente le délai durant lequel la magnétisation est longitudinale plutôt que dans l'axe transverse. Tout comme dans la séquence PRESS, les trois impulsions (90°) sont sélectives au niveau d'une coupe de tissu et sont appliquées conjointement aux gradients de champ magnétique des axes x, y et z pour créer un volume d'intérêt. La première impulsion de 90° génère une magnétisation dans le plan transverse qui est reconvertie en magnétisation longitudinale par la seconde impulsion. L'effet de la troisième impulsion est de régénérer la magnétisation transverse qui réapparaît sous forme d'écho stimulé. Tout comme pour la séquence PRESS, des gradients destructeurs sont appliqués afin d'éliminer des signaux indésirables. Il faut noter que seulement la moitié du signal d'origine est incorporée dans l'écho stimulé ce qui fait de la méthode STEAM une méthode deux fois moins sensible que la méthode PRESS. Cependant, elle permet d'obtenir des temps d'écho très courts pour la lecture du signal. La méthode STEAM devient donc intéressante pour détecter les métabolites dont les temps de relaxation sont très courts ou pour obtenir des signaux

de molécules au patron de couplage complexe, tels le glutamate et la glutamine, dans les spectres d'hydrogène (Gadian, 1995).

Ces méthodes permettent l'acquisition d'informations provenant d'un élément de volume (voxel) localisé (Figure 1.8).

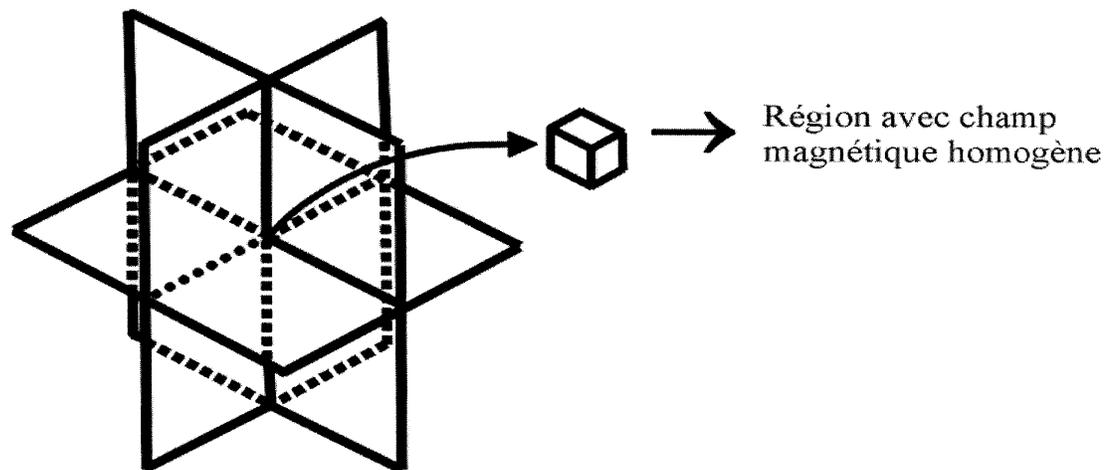


Figure 1.8 Délimitation du voxel de spectroscopie où le champ magnétique est homogène pour les séquences PRESS et STEAM.

Une technique récente a été mise au point afin d'étudier plusieurs voxels d'une même tranche de tissu. Cette technique se nomme imagerie spectroscopique par résonance magnétique (ISRM). Cette méthode développée par les équipes de Brown (1982) et Maudsley (1983) permet d'obtenir les profils métaboliques de nombreuses régions anatomiques simultanément sur un même plan. Ceci est effectué

par la lecture d'une série de FID après l'application des gradients de phase dans une, deux ou trois dimensions selon les besoins d'une image à une, deux ou trois dimensions. La transformation de Fourier de l'ensemble des FID recueillis génère un ensemble de spectres qui peuvent être affichés sous la forme d'images métaboliques.

Cette technique a l'avantage de permettre l'étude de plusieurs voxels d'une tranche de tissu et la taille des voxels est plus petite qu'en SRM monovoxel. L'ISRM comporte toutefois plusieurs désavantages. Premièrement, le temps d'acquisition est beaucoup plus long que le temps nécessaire aux méthodes monovoxel PRESS et STEAM. De plus, l'extrême homogénéité du champ nécessaire à l'obtention de spectres analysables est plus difficile à obtenir pour une tranche complète de tissu par rapport à un simple volume localisé. Finalement, il est aussi difficile d'atteindre des temps d'écho courts par imagerie spectroscopique puisque les gradients de phase sont appliqués dans les trois axes sur une longue période avant la lecture de l'écho (Gadian, 1995).

Pour l'ensemble des expériences effectuées et rapportées dans cette thèse, la méthode PRESS a été utilisée afin de profiter de sa plus grande sensibilité pour les principaux métabolites du cerveau (Moonen *et al*, 1989).

Les principaux métabolites cérébraux observés par SRM du proton sont: le *N*-acétylaspartate (NAA), un marqueur neuronal, dont le déplacement chimique est de 2,0 ppm; la créatine/phosphocréatine (Cr/PCr), marqueur du métabolisme

énergétique cellulaire et dont le déplacement chimique est de 3,0 ppm; la choline et ses dérivés (Cho), signal provenant surtout des produits de synthèse ou de dégradation des membranes cellulaires et dont le déplacement chimique est de 3,2 ppm; le *myo*-inositol (mI), marqueur des cellules gliales dont le déplacement chimique est de 3,5 ppm et le lactate (Lac) généralement absent du tissu cérébral sain mais présent lors de l'ischémie et lorsque le tissu fonctionne sous pénurie d'oxygène (anoxie, hypoxie) et dont la présence dans le spectre se manifeste par un doublet à 1,3 et 1,4 ppm (Figure 1.9).

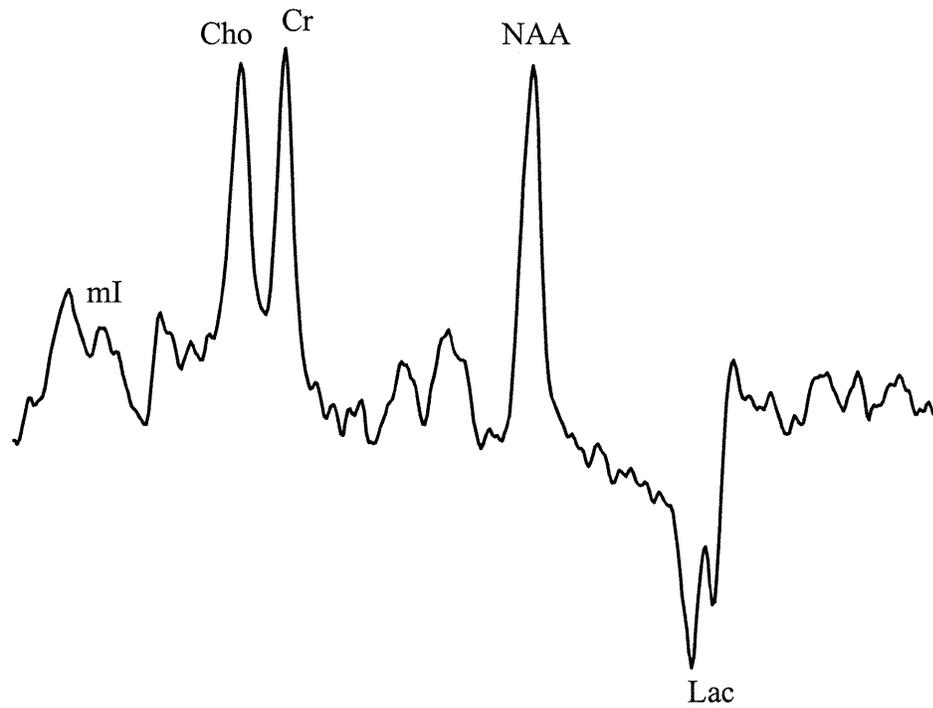


Figure 1.9 Spectre de résonance magnétique du proton du cerveau (ischémique) montrant les principaux signaux détectables. Lac = lactate, NAA = *N*-acétylaspartate, Cr = créatine/phosphocréatine, Cho = choline et dérivés et mI = *myo*-inositol.

1.7 L'ischémie cérébrale

Les accidents cérébrovasculaires constituent la première cause de morbidité et la quatrième cause de mortalité au Canada (Statistiques Canada, 1999). Annuellement au pays, 50 000 personnes sont atteintes d'un ACV (Fondation des maladies du cœur du Canada, 1999a). Entre les années 2000 et 2016, on prévoit une augmentation de neuf pour cent du nombre d'ACV. Avec la majorité des "baby boomers" qui franchiront le cap des 65 ans, on s'attend à une augmentation encore plus marquée (Fondation des maladies du cœur du Canada, 1999b). Les ACV coûtent annuellement 2,8 milliards de dollars en soins médicaux, en soins de santé et en coûts indirects (Fondation des maladies du cœur du Canada, 1999b). Dans ce contexte, la recherche sur l'optimisation du diagnostic et du pronostic clinique est nécessaire pour maximiser les chances de survie du patient avec un minimum d'effets chroniques, favoriser le développement d'agents pharmacologiques thérapeutiques et réduire les coûts engendrés par ce type de lésion.

La définition conventionnelle de l'ischémie est une réduction suffisante du débit sanguin pouvant provoquer un déficit fonctionnel ou métabolique du tissu. Au niveau du cerveau, l'ischémie est généralement secondaire à l'obstruction d'une artère ou à la baisse de la pression artérielle mais elle peut aussi survenir à la suite d'une augmentation de la pression intracrânienne.

On détermine que le tissu cérébral est ischémique lorsque le débit sanguin diminue d'au moins 50% par rapport à sa valeur normale. Cependant, même une faible réduction du débit sanguin modifie l'état énergétique du tissu, phénomène surtout mesuré par une réduction de la synthèse de l'ATP (Astrup *et al.*, 1981; Siesjö, 1992; Pulsinelli, 1992). Une baisse de 20% du débit sanguin cérébral est suffisante pour réduire significativement le niveau de phosphocréatine (PCr) et d'ATP dans le cerveau et ce même si l'ischémie est de courte durée (quatre à six minutes) (Hossmann, 1994).

Les dommages induits par l'ischémie varient selon la vulnérabilité des neurones. Tous les neurones ne possèdent pas la même sensibilité face à l'ischémie. Les neurones des hippocampes, du striatum, du thalamus et du cortex sont très sensibles et rapidement affectés par l'ischémie (Wieloch, 1985). Les effets de l'ischémie sur les neurones sont variés et incluent la défaillance énergétique, la perte du maintien des gradients ioniques, la production d'acide lactique et de radicaux libres, la libération de neurotransmetteurs, une homéostasie altérée du calcium, l'activation de protéases et la synthèse d'oxyde nitrique (Siesjö, 1993).

L'ischémie affecte aussi les autres cellules du cerveau, principalement les astrocytes. Les astrocytes forment le tiers du volume cortical et représentent la principale population cellulaire du système nerveux central (Pope, 1978). Ces cellules sont liées entre elles et servent de barrière entre les neurones et leur environnement extérieur. Les astrocytes contiennent la majorité du glycogène du

cerveau (Cataldo et Broadwell, 1986; Ibrahim, 1975) et possèdent une activité métabolique similaire à celle des neurones.

Sous des conditions ischémiques, les astrocytes auraient un rôle de protection des neurones. Ils agissent comme capteurs de glutamate, substance hautement toxique pour le neurone, et le transforment en ammoniac afin d'éviter l'excitotoxicité (Robinson *et al.*, 1993; Rosenberg *et al.*, 1992; Rothstein *et al.*, 1993). Cette activité est l'une des premières à se manifester lors de l'ischémie. La capacité des astrocytes d'agir comme agents neuroprotecteurs est vitale pour la survie du tissu. Bien que leur réponse à l'ischémie comporte certains éléments négatifs pour le cerveau (gonflement, inhibition des cellules de soutien), les astrocytes ont un effet global bénéfique pour le tissu face à l'ischémie (régulation du pH, apport de nutriments aux neurones, récupération des excitotoxines produites par les neurones).

Les altérations cellulaires qui mènent aux lésions cérébrales lors de l'ischémie sont directement liées à la réduction du débit sanguin dans la microcirculation du cerveau. Cette microcirculation forme la barrière hémato-encéphalique et il est bien connu que l'ischémie altère le bon fonctionnement de cette barrière. Il en résulte une forme d'œdème vasogénique qui, avec l'œdème cytotoxique, provoque les principales lésions cérébrales observées lors d'un ACV ischémique.

L'œdème cytotoxique se développe avant l'œdème vasogénique et implique que la barrière hémato-encéphalique est toujours fonctionnelle. Il se caractérise par

un gonflement des cellules et par une réduction du milieu extracellulaire (Klatzo, 1967). L'œdème vasogénique se manifeste lorsque la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique est altérée (augmentée). L'espace du milieu extracellulaire est augmenté en raison de l'influx de constituants du plasma normalement bloqués par la barrière. Sur le plan clinique, il est à noter que ces deux formes d'œdème peuvent se produire simultanément. Dans le cas de l'ACV ischémique, une première phase de gonflement cellulaire se produit alors que la barrière hémato-encéphalique est toujours fonctionnelle. Plus tard, la barrière devient plus perméable mais le gonflement cellulaire peut persister. Techniquement, ces deux phénomènes sont morphologiquement distincts mais, d'un point de vue clinique, forment une atteinte difficilement dissociable.

Le gonflement cellulaire résulte de l'arrêt des pompes ioniques dépendantes d'énergie. Ces pompes ne peuvent donc plus préserver les gradients ioniques nécessaires au bon fonctionnement du tissu (Siesjo, 1992). Généralement, ceci se traduit par une entrée massive de sodium dans la cellule par rapport à l'expulsion de potassium, créant une accumulation d'ions dans la cellule (Menziés *et al.*, 1993; Betz *et al.*, 1994; Young *et al.*, 1987). L'eau du milieu extracellulaire diffuse alors dans la cellule grâce au gradient osmotique. Ce phénomène pourra se poursuivre après la rupture de la barrière hémato-encéphalique qui permettra la diffusion de l'eau plasmatique dans le tissu cérébral pour ainsi créer un œdème cytotoxique (Betz *et al.*, 1989). Le gonflement des cellules et l'œdème vont se poursuivre jusqu'à ce que les concentrations ioniques intra- et extracellulaires deviennent égales.

D'autres molécules pouvant passer une barrière hémato-encéphalique altérée pourraient aussi avoir un rôle à jouer dans la pathologie ischémique. L'albumine a récemment été rapportée comme ayant un effet neurotoxique (Hassel *et al.*, 1994) et sa présence au niveau du tissu cérébral est un indicateur fiable de la rupture de la barrière hémato-encéphalique (œdème vasogénique). Cependant, la concentration de l'albumine est beaucoup plus faible que celle des ions, ce qui laisse plutôt croire à un rôle secondaire dans l'induction de l'œdème vasogénique. Certains acides aminés peuvent aussi diffuser vers le tissu cérébral après la rupture de la barrière hémato-encéphalique. La concentration de tels acides aminés est de trois à dix fois plus grande dans le plasma que dans le liquide céphalo-rachidien (Betz *et al.*, 1994a). L'exemple le plus souvent rapporté est celui du glutamate et il a été démontré que sa concentration augmentait au niveau de l'espace extracellulaire cérébral après la rupture de la barrière hémato-encéphalique (Schleien *et al.*, 1990; Westergren et Johansson, 1993). La contribution du glutamate au développement de l'œdème a aussi été mis en évidence lorsqu'il a été démontré que des antagonistes du glutamate avaient un effet réducteur sur l'œdème cérébral (Westergren *et al.*, 1993). Cependant, la question de savoir si le glutamate ne provient que du sang ou s'il provient du sang et du tissu cérébral demeure. De plus, même si du glutamate plasmatique entre dans le tissu suite à une atteinte ischémique, sa contribution est difficile à quantifier puisque les cellules cérébrales sécrètent très tôt dans l'ischémie du glutamate qui est relâché dans le milieu extracellulaire.

Peu de stratégies misant sur le maintien de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique en cas d'ischémie ont porté fruit. Il est rapporté qu'une légère hypothermie (33°C) peut avoir un effet bénéfique sur l'état de la barrière (Dietrich *et al.*, 1990). Cependant, la relation de cause à effet entre l'altération de la barrière et l'atteinte ischémique cérébrale ou la vulnérabilité neuronale reste encore à être établie. D'autres études seront nécessaires afin de clarifier l'importance de la rupture de la barrière hémato-encéphalique dans la pathophysiologie de l'ischémie cérébrale. Les stratégies pharmacologiques basées sur des cibles potentielles au niveau de l'endothélium de la barrière afin d'éviter sa rupture semblent très prometteuses (Croll et Wiegand, 2001; Hom *et al.*, 2001).

1.8 La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) est une atteinte neurodégénérative à laquelle est associée une détérioration progressive des fonctions cognitives et de la personnalité. Une détérioration de la mémoire à court terme est généralement le premier symptôme et cette détérioration est associée aux modifications neurochimiques et pathologiques au niveau de la partie interne du lobe temporal. Avec la progression de la maladie, apparaissent d'autres symptômes dont une atteinte du langage, une diminution de l'attention et de la capacité de calculer, une altération des fonctions visuospatiales, visuoconstructives et exécutives reliées aux cortex des deux hémisphères (Chui, 1989). L'étiologie et la pathogénèse de la MA demeurent complexes mais elles sont toujours associées à une atrophie de la matière grise, un mauvais fonctionnement neuronal, à un enchevêtrement neurofibrillaire et à la formation de plaques neuritiques au niveau de la partie interne du lobe temporal et de l'isocortex (Braak et Braak, 1991; Delacourte *et al.*, 1999). Les changements neurofibrillaires sont particulièrement utiles pour déterminer le degré d'atteinte de la MA (Braak et Braak, 1995) et pour établir des corrélations entre l'atteinte au niveau des hippocampes et les pointages aux tests cognitifs (principalement la sévérité des pertes de mémoire) (Nagy *et al.*, 1996).

Selon les statistiques du groupe de travail de l'Étude sur la santé et le vieillissement au Canada, 238 000 Canadiens âgés de plus de 65 ans sont atteints de la MA. D'ici 2031, 750 000 Canadiens seront atteints de la MA et de démences

connexes. De toutes les démences, la MA représente 64% des cas et constitue donc la forme la plus courante des démences rencontrées. Globalement, un Canadien sur vingt, âgé de plus de 65 ans, est atteint de la MA (Groupe de travail de l'Étude sur la santé et le vieillissement au Canada, 1994; Groupe de travail de l'Étude sur la santé et le vieillissement au Canada, 2000). Dans ce contexte, les développements de nouveaux outils de diagnostic et de nouvelles méthodes pouvant mieux caractériser cette maladie sont essentiels. L'intégration de récentes méthodes de résonance magnétique (SRM) et de tests cognitifs spécifiques constitue un pas dans cette direction.

L'IRM a déjà démontré une atrophie des hippocampes corrélée à une perte neuronale dans la MA (Jack *et al.*, 1997; Petersen *et al.*, 2000). L'effet métabolique le plus sévère mesuré par tomographie à émission de positrons (TEP ou *PET scan*) a été observé au niveau des aires associatives postérieures du néocortex (Haxby, 1990) et au niveau de la partie postérieure du gyrus cingulaire et du cortex péringulaire dans les premiers stades de développement de la MA (Minoshima *et al.*, 1997). Cependant, des patrons métaboliques hétérogènes ont été rapportés chez des patients atteints de la MA reflétant des anomalies frontales ou pariéto-temporales (Haxby *et al.*, 1998) et des asymétries métaboliques gauches/droites associées aux atteintes visuoconstructives et aux atteintes du langage (Haxby *et al.*, 1985). Des études de tomographie par émission de photons (*Single Photon Emission Computed Tomography* ou *SPECT*) ont démontré une baisse de la perfusion sanguine au niveau du complexe hippocampo-amygdalien (Johnson *et al.*, 1998; Julin *et al.*, 1997), de la

partie antérieure et postérieure du gyrus cingulaire ainsi qu'au niveau de la partie antérieure du thalamus (Johnson *et al.*, 1998).

Les études neuropsychologiques de la MA ont aussi démontré des patrons hétérogènes et sélectifs des atteintes cognitives. Par exemple, des patients montrant un grave déficit du langage peuvent montrer de faibles atteintes visuoconstructives et certains patients peuvent montrer le patron inverse (Haxby, 1990). De telles différences au niveau des déficits cognitifs suggèrent une distribution variable des anomalies néocorticales qui peuvent être étudiées par SRM du proton.

La majorité des études de SRM pour la MA a démontré que le NAA était réduit dans différentes régions cérébrales chez les patients atteints de la maladie par rapport à des sujets non atteints. Cette baisse du NAA a été observée dans des voxels contenant un mélange de matière blanche et de matière grise (Kantarci *et al.*, 2000; Schuff *et al.*, 1997; Schuff *et al.*, 1998; Pfefferbaum *et al.*, 1999; Jessen *et al.*, 2000). Quelques études, basées sur la matière blanche, ne rapportent cependant aucune modification du signal du NAA chez les patients atteints de la MA (Kantarci *et al.*, 2000; Meyerhoff *et al.*, 1994; Pfefferbaum *et al.*, 1999; Jessen *et al.*, 2000). Par contre, le *myo*-inositol est toujours plus élevé chez les patients atteints par rapport aux sujets contrôles (Kantarci *et al.*, 2000; Miller *et al.*, 1993; Parnetti *et al.*, 1996; Rose *et al.*, 1999). Les résultats sur l'étude du signal de la Cho sont plus variables. Certaines études rapportent une augmentation de signal (Kantarci *et al.*, 2000; Miller *et al.*, 1993; Parnetti *et al.*, 1996), d'autres, aucune modification du signal

(Meyerhoff *et al.*, 1994; Schuff *et al.*, 1998; Jessen *et al.*, 2000) ou une baisse de signal (Tedeschi *et al.*, 1996; Pfefferbaum *et al.*, 1999). Au niveau de la Cr/PCr, l'ensemble des études mentionnées plus haut converge vers l'absence de différence de signal entre les patients et les sujets contrôles de même âge. Ces conclusions ont été tirées à partir de quantifications absolues ou par rapport de métabolites sur la Cr, la Cho, l'eau tissulaire ou la somme de l'ensemble des signaux du spectre. Ces méthodes sont fiables sauf lorsque les rapports de métabolites ont pour dénominateur la Cho puisque son signal semble très variable chez les patients atteints de la MA.

Une étude a comparé des patients atteints de la MA, des patients atteints d'un déficit cognitif léger et des sujets contrôles (pairés selon l'âge) (Kantarci *et al.*, 2000). Les résultats permettent de conclure que les premières modifications spectrales en phase précoce de la MA impliquent une hausse du mI qui est suivie, à un stade plus avancé de la maladie, d'une baisse du NAA et d'une hausse de la Cho.

Des résultats contradictoires ont été rapportés sur une possible corrélation entre les modifications métaboliques observées par SRM et les atteintes cognitives rencontrées dans la MA. Certaines études rapportent une association du NAA, mI, Cr et Cho avec les pointages de différents tests cognitifs (Pfefferbaum *et al.*, 1999; Jessen *et al.*, 2000; Heun *et al.*, 1997; Rose *et al.*, 1999) tandis que d'autres études n'obtiennent aucune corrélation significative (Parnetti *et al.*, 1996; Salvan *et al.*, 1998). La validité de ces corrélations peut cependant être mise en doute puisque les conclusions sont basées sur des évaluations psychologiques globales et non

spécifiques telles le *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (Folstein *et al.*, 1975) ou sur des résultats globaux de performances mesurés par l'*Alzheimer Disease Assessment Scale* (ADAS) (Rosen *et al.*, 1984). Les résultats de ces tests ne sont pas nécessairement le reflet d'un déficit cognitif spécifique causé par une atteinte cérébrale localisée et les régions étudiées par SRM ne sont peut-être pas directement impliquées dans la phase précoce de la MA. Aucune étude n'a examiné la relation entre le métabolisme cérébral local mesuré par SRM et les profils cognitifs spécifiques rencontrés dans les premières phases de la MA.

Dans notre étude, les voxels de SRM ont été disposés sur les régions anatomiques potentiellement atteintes dans les phases précoces de la MA où des corrélations peuvent être vérifiées entre les résultats de tests neuropsychologiques spécifiques aux régions analysées et les modifications spectrales.

1.9 Études de l'ACV ischémique aigu par résonance magnétique

L'imagerie et la spectroscopie par résonance magnétique sont de puissants outils permettant l'investigation de lésions anatomiques et métaboliques induites par l'ischémie cérébrale. La détection précoce des lésions ischémiques s'est grandement améliorée au cours des dernières années. L'IRM et surtout l'IPD permettent la détection des lésions ischémiques dans les minutes suivant le déclenchement des symptômes. Il est généralement admis que les zones hyperintenses visualisées en IPD correspondent à du tissu atteint de façon irréversible (noyau nécrotique ou *ischemic core*) puisque cette hyperintensité est reliée au développement de l'œdème cytotoxique induit par l'ischémie. Tel que mentionné à la section 1.7, l'œdème cytotoxique induit une réduction de l'espace extracellulaire causée par une infiltration d'eau dans la cellule. Ce gonflement cellulaire est une conséquence de l'arrêt des pompes ioniques ATP-dépendantes (Benveniste *et al.*, 1992; Matsumoto *et al.*, 1995). Des données plus récentes ont cependant montré que les zones hyperintenses en IPD peuvent aussi inclure du tissu non atteint de façon définitive si l'imagerie est effectuée très tôt après le déclenchement des symptômes (à moins de 3 heures post-symptômes) (Ueda *et al.*, 1999).

L'existence de la pénombre ischémique, tissu atteint mais d'une affection potentiellement réversible autour du noyau nécrotique, est confirmée par plusieurs études. Les expériences sur les animaux ont démontré l'existence d'une zone de tissu où la perfusion sanguine et l'activité électrique sont réduites mais où l'intégrité des

membranes cellulaires n'est pas affectées (Symon *et al.*, 1974). Cependant, aucun consensus n'existe dans la littérature sur la définition et le mode de détection d'une telle pénombre ischémique. Une des hypothèses les plus acceptées est celle définissant la pénombre comme étant la différence de volume entre la région hypoperfusée observée par imagerie de perfusion et le noyau nécrotique observé par IPD (Bottomley *et al.*, 1982; Warach *et al.*, 1996; Baird *et al.*, 1997; Rordorf *et al.*, 1998). Cette différence de volume a été corrélée avec la croissance du tissu ischémique en phase aiguë (Baird *et al.*, 1997) et avec le volume de lésion observé par IPD une semaine post-symptômes (Barber *et al.*, 1998). Cependant, il a été rapporté que le volume du tissu hypoperfusé observé par imagerie de perfusion comprenait du tissu dont l'hypoperfusion n'était pas suffisante pour induire des dommages ischémiques (Fisher *et al.*, 1999; Baird *et al.*, 1998). Ueda et collaborateurs ont aussi rapporté que trois paramètres mesurés par IPD et imagerie de perfusion (l'ADC, le MTT et le rCBV) constituent des outils sensibles pour la détection précoce de lésions ischémiques mais qu'ils peuvent mener à une surestimation des volumes réels de l'atteinte ischémique (Ueda *et al.*, 1999).

Les modifications métaboliques induites par l'ischémie cérébrale ont déjà été caractérisées par SRM (Vion-Dury *et al.*, 1999 pour revue). Dans le noyau nécrotique, la SRM a montré la présence de lactate, normalement absent du tissu sain, et une réduction des signaux provenant du NAA (Prichard, 1993; Graham *et al.*, 1992), de la créatine et de la choline (Graham *et al.*, 1992). La réduction du signal du NAA peut être détectée tôt après l'ischémie (moins de deux heures) (Saunders *et al.*,

1997) tandis que les modifications de signaux de la créatine et de la choline sont plus variables. La détection de lactate en phase aiguë est associée au déclenchement du métabolisme anaérobique (glycolyse) tandis que sa présence en phase subaiguë ou chronique est plutôt reliée à l'infiltration du tissu cérébral par des cellules immunitaires, principalement les macrophages (Federico *et al.*, 1996; Petroff *et al.*, 1992). La présence de lactate a été observée jusqu'à neuf mois après l'atteinte (Graham *et al.*, 1992; Ford *et al.*, 1992; Lauriero *et al.*, 1996). Lauriero et collaborateurs ont aussi démontré que la réduction du signal du NAA pouvait être détectée avant que des lésions ne soient apparentes en IRM (Lauriero *et al.*, 1996). Dans la pénombre ischémique, le lactate peut être présent tandis que le signal du NAA n'est que peu modifié et généralement récupéré en moins d'une semaine (Federico *et al.*, 1996; Gideon *et al.*, 1992; Barker *et al.*, 1994).

La SRM du phosphore a aussi été utilisée pour caractériser l'ischémie cérébrale chez l'humain. L'équipe de Levine et collaborateurs (1992) ont démontré une augmentation de signal provenant du phosphate inorganique et une diminution de signal de l'adénosine triphosphate (groupements phosphates α et γ) au sein de lésions cérébrales ischémiques aiguës en acidose (Levine *et al.*, 1992). Hugg et collaborateurs (1992) ont aussi utilisé la SRM du phosphore pour démontrer l'alcalinisation du tissu ischémique en phase chronique (Hugg *et al.*, 1992). Cette alcalinisation est corrélée avec l'infiltration du tissu cérébral par les cellules immunitaires phagocytaires.

Quelques études ont tenté d'attribuer une valeur pronostique à la SRM dans le contexte de l'ischémie cérébrale mais leurs résultats n'ont pas montré de fortes corrélations (Gideon *et al.*, 1994; Federico *et al.*, 1998). Une corrélation positive a cependant été rapportée entre la réduction du signal du NAA et le déficit clinique chronique mesuré par l'échelle *Scandinavian Stroke Scale* (Federico *et al.*, 1996). Une autre étude a corrélé le volume de la lésion ischémique, les niveaux des principaux métabolites et le déficit neurologique clinique avec une mesure de débit sanguin obtenu par tomographie par émission de photons (*SPECT*) chez 32 patients. Cette étude a démontré une corrélation significative entre la présence de lactate, la réduction du NAA, le débit sanguin et le pronostic clinique (Graham *et al.*, 1995).

Il a été rapporté que la matière blanche est moins affectée que la matière grise par l'ischémie (Wakayama *et al.*, 1989; Graf *et al.*, 1990). Cependant, il a aussi été rapporté que la matière blanche du système nerveux central est plus sensible à l'anoxie que les fibres axonales périphériques (Utzschneider *et al.*, 1991). Les ACV de la matière blanche (ACV lacunaires) représentent près de 25% de tous les ACV rapportés (Bamford *et al.*, 1987) mais n'ont pratiquement pas fait l'objet d'études de résonance magnétique. Une étude, basée sur quatre cas d'ACV lacunaire, a montré une réduction des rapports NAA/Cho et NAA/Cr dans la lésion par rapport aux sujets sains et une diminution du rapport NAA/Cho dans la lésion par rapport à la même région controlatérale durant la première semaine suivant l'insulte (Lai *et al.*, 1995). Dans une autre étude de quatre patients avec atteintes ischémiques lacunaires, une réduction du NAA et la présence de lactate ont été observées chez deux patients

(Graham *et al.*, 1992). Aucune étude n'a combiné l'IRM, l'IPD, l'imagerie de perfusion et la SRM dans le cas de l'ACV lacunaire afin de démontrer l'existence d'une pénombre ischémique ou pour caractériser l'évolution de la lésion dans le temps. Dans ce contexte, les travaux rapportés dans cette thèse avaient pour objectifs la caractérisation et la comparaison des ACV corticaux et lacunaires à l'aide des techniques d'IRM spécialisées et de la SRM du proton ainsi que l'obtention de corrélations entre ces mesures et le déficit neurologique clinique aigu et chronique.

1.10 Hypothèses de recherche

Les principales hypothèses de recherche étudiées par les travaux rapportés dans cette thèse sont de déterminer: 1) si l'ajout de la spectroscopie par résonance magnétique aux séquences d'imagerie permet de mieux caractériser l'ischémie cérébrale aiguë, 2) s'il est possible d'identifier et de caractériser une zone de pénombre ischémique par la combinaison de l'IRM et de la SRM, 3) si la SRM peut avoir une valeur prédictive du devenir du tissu ischémique et du tissu hypoperfusé environnant, et 4) si la SRM permet l'obtention d'un profil métabolique caractéristique du stade précoce de la maladie d'Alzheimer pouvant être corrélé à des tests neuropsychologiques spécifiques.

Chapitre II: Matériel et méthodes

2.1 Protocole de l'accident cérébrovasculaire aigu

2.1.1 Sélection des patients

Quatorze patients ayant subi un accident cérébrovasculaire (ACV) aigu (moins de 24 heures) ont été recrutés. Les ACV ont été divisés, selon le diagnostic clinique établi par un neurologue ou un neuroradiologiste, en atteintes corticales (n = 7) ou sous-corticales (n = 7). Le temps moyen après le déclenchement des symptômes était de $17,3 \pm 6,0$ (écart-type) heures pour le premier examen.

Pour être inclus dans le protocole, le patient devait subir, avant son examen de résonance magnétique, un examen de tomodensitométrie afin de s'assurer que la lésion était ischémique et non hémorragique, être âgé d'au moins 18 ans en plus d'être préalablement autonome et avoir signé le formulaire de consentement éclairé approuvé par le Comité d'éthique du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Les critères d'exclusion comprenaient la claustrophobie sévère, la chirurgie pour anévrisme cérébral, le port d'un neurostimulateur, d'un implant cochléaire ou de tout autre implant non compatible avec la résonance magnétique, la présence d'un stimulateur cardiaque (*pace maker*), une grossesse ou la confirmation d'un hématome lors de l'examen de tomodensitométrie.

L'âge des patients variait de 28 à 86 ans avec une moyenne de $67,3 \pm 13,2$ ans. Treize patients étaient des hommes et trois étaient des femmes. Le protocole comprenait trois examens: à moins de 24 heures (phase aiguë), à une semaine (phase subaiguë) et à trois mois (phase chronique) après le déclenchement des symptômes.

2.1.2 Méthode RMN

Les examens ont été effectués sur un système d'imagerie et de spectroscopie RM corps entier Signa 1,5 T fabriqué par General Electric (GE) (Freemont, CA) avec l'antenne tête GE réglée pour la fréquence du proton. La séquence complète du protocole était dans l'ordre: l'IRM de localisation (3 plans de coupe), l'IPD, l'imagerie de perfusion, une séquence d'angiographie par résonance magnétique (pour fins cliniques seulement) et la SRM. La durée totale de l'examen était d'environ 75 minutes.

L'imagerie de localisation permettait de vérifier si la lésion ischémique était visible par IRM traditionnelle. L'acquisition comprenait 15-20 images en pondération T2 (technique rapide d'écho de spins ou *Fast Spin-Echo*) pour chacun des plans: axial, sagittal et coronal. Les paramètres utilisés étaient: TR = 5000 ms, TE = 102 ms, une matrice d'image de 256 x 256, simple écho, champ d'observation (*Field Of View*) de 24 x 24 cm², épaisseur de coupe de 5 mm avec un espacement de 2,5 mm. Le temps total d'acquisition était de 2,5 minutes pour les trois plans.

Les images pondérées par diffusion (IPD) étaient obtenues par l'utilisation du protocole DIFFUSION provenant de l'ensemble d'imagerie fonctionnelle de la compagnie General Electric. Les images furent acquises en imagerie écho-planaire avec les paramètres suivants: TR = 5000 ms, TE = 100 ms, matrice d'image de 128 x 128, champ d'observation de 30 x 30 cm², épaisseur de tranche de 5 mm avec un espacement de 2,5 mm, des facteurs de diffusion de b = 0, 600, 800 et 1000 s/mm². Le temps d'acquisition était de 20 sec pour chaque facteur de diffusion et les images combinées (moyenne de la diffusion dans les trois plans orthogonaux) à b = 1000 s/mm² ont été utilisées pour déterminer l'emplacement et le volume du noyau nécrotique de l'ACV.

L'imagerie de perfusion (IP) a été obtenue à l'aide de la séquence DSC (*Dynamic Susceptibility Contrast Weighted Imaging*) de l'ensemble d'imagerie fonctionnelle de la compagnie GE. Cette méthode implique l'injection en bolus d'un agent paramagnétique. Une solution de Magnevist™ (Gd-DTPA, gadopentétate de diméglumine, de la compagnie Berlex Canada Inc.), préchauffée à 37 °C pour en augmenter la fluidité, a été injectée manuellement à une dose de 0,2 mmol/kg (15-20 ml de solution) et à un débit de 4-5 ml/s suivie d'une injection de 5 ml de solution saline (0,9% NaCl) au même débit. Cette procédure était effectuée sous la supervision d'un neuroradiologiste. L'acquisition des images se faisait par la méthode de l'imagerie écho-planaire multiphase dont les paramètres étaient: TR = 2000 ms, TE = 80 ms, matrice d'image de 128 x 128, champ d'observation de 40 x 40 cm², épaisseur de tranche de 8 mm avec un espacement de 2 mm, nombre de coupes

maximum = 14, nombre de phases par coupe = 40. Le temps total de la séquence était de 2,8 minutes.

Les images brutes de la séquence d'IP ont ensuite été analysées à l'aide du programme FUNCTOOL de la compagnie GE opérant sur une station de travail informatique SUN Advantage Windows. Le délai de 10 secondes entre le départ de la séquence et l'injection a permis d'obtenir pour chaque coupe de tissu des images pré-Gd, des images pendant le passage du bolus et des images post-Gd. Ces trois classes d'images sont nécessaires à la reconstruction d'images de volume sanguin cérébral relatif (rCBV) et de temps moyen de passage de l'agent de contraste (MTT).

Étant donné que l'IP avait pour but de déterminer la zone de pénombre ischémique et ainsi la visualisation de tissu potentiellement récupérable, la séquence n'a été effectuée qu'en phase aiguë et subaiguë. La validité de cette séquence en phase chronique ne nous apparaissait pas pertinente étant donné son apport pronostique plutôt que diagnostique.

Les séquences de spectroscopie (SRM) ont été effectuées après la séquence d'angiographie aux fins cliniques dont la durée était d'environ 12 minutes. Ceci permettait l'acquisition des spectres 15 minutes après l'injection du Magnevist™. Trois régions étaient étudiées par spectroscopie monovoxel basées sur les résultats des séquences d'IPD et d'IP. Une région correspondait au noyau nécrotique de l'ACV (tel que visualisé en IPD), une région adjacente au noyau nécrotique était associée à

la pénombre ischémique (tel qu'évaluée par les séquences d'IPD et d'IP) et une région saine correspondant à la région controlatérale du noyau nécrotique était aussi étudiée (Figure 2.1).

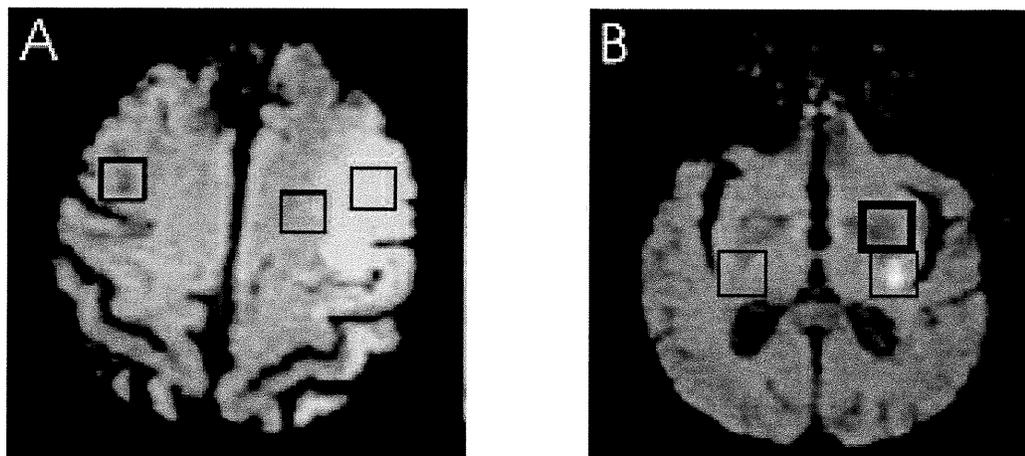


Figure 2.1 Images pondérées par diffusion ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$) d'un ACV cortical (A) et sous-cortical (B) à moins de 24 heures post-symptômes. Les carrés sur les images représentent les zones (voxels) de spectroscopie du noyau nécrotique, de la pénombre ischémique et de la région controlatérale saine.

Si aucune différence de volume n'était observable entre les images d'IPD et d'IP, une région juxtaposée au noyau nécrotique et de même territoire vasculaire était examinée. Les séquences de SRM étaient effectuées avec le protocole PROBE (*Proton Brain Exam*) de la compagnie GE qui consistait en une séquence d'impulsions pour la suppression d'eau (CHESS ou *Chemical Shift Selective Sequence*) suivie d'une séquence d'acquisition PRESS dans un voxel de 8 cm^3 ($2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$). Les paramètres d'acquisition étaient: TR = 1500 ms, TE = 135 ms, 128

acquisitions avec suppression d'eau et 16 acquisitions sans suppression d'eau, largeur de bande = 2000 Hz, 1024 points de données, temps d'acquisition par région = 15 minutes. Le choix du TE à 135 ms permet une visualisation et une quantification fiables du doublet du lactate qui est déphasé de 180° (pics inversés) par rapport aux autres signaux du spectre. Ceci offre un avantage considérable étant donné le recouvrement de nombreux signaux à ces fréquences (principalement les lipides et certains acides aminés) qui pourraient induire une surestimation du niveau de lactate.

La localisation des images et des voxels demeurait la même au cours des trois examens en prenant soin de positionner la tête du patient le plus parfaitement possible dans l'antenne en utilisant des repères anatomiques de positionnement (ex.: la ligne des sourcils correspondait au point zéro de l'appareil (*landmark*), repérage des voxels par rapport aux ventricules cérébraux, etc...).

2.1.3 Évaluation neurologique

L'étendue du déficit neurologique a été déterminée par les résultats du test NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) (Lyden *et al.*, 1994). Ce questionnaire/examen était effectué par un neurologue certifié du NIH. L'échelle NIHSS compte un maximum de 42 points et le pointage obtenu est proportionnel au déficit neurologique.

2.1.4 Analyse des données d'IRM et de SRM

La construction et l'analyse des images ont été effectuées sur une station SUN Advantage Windows à l'aide du logiciel GE Viewer. Les volumes de lésions observables par IRM, IPD et IP ont été mesurés manuellement pour chaque tranche de tissu et additionnés pour obtenir le volume de lésion total. Le coefficient apparent de diffusion (ADC) a été mesuré, à partir des images d'IPD à $b = 1000 \text{ s/mm}^2$, sur une région homogène de 8 cm^3 ou sur le volume total de la lésion si celui-ci était inférieur à 8 cm^3 . Les images de perfusion ont été traitées afin d'obtenir des images pondérées selon le volume sanguin relatif (rCBV) et le temps moyen de passage de l'agent de contraste (MTT) à l'aide du logiciel FUNCTOOL de la compagnie GE.

Les données de SRM ont été analysées à l'aide du logiciel MRUI (*Magnetic Resonance User Interface*) (de Beer et van Ormondt, 1992) développé par des chercheurs de la communauté scientifique européenne et fonctionnant sur une console Silicon Graphics Indigo 2. L'analyse quantitative des signaux de SRM a été effectuée dans le domaine temporel en utilisant un algorithme de décomposition en valeurs singulières (SVD 1D) (*Singular Value Decomposition One Dimension*) (de Beer et van Ormondt, 1992). La transformation des pics a été effectuée en utilisant une multiplication exponentielle (élargissement de 1 Hz) suivie d'une transformation de Fourier et d'une correction de phase. L'aire sous la courbe a été quantifiée pour chacun des principaux signaux: NAA, Cr, Cho, Lac et eau non supprimée. Les métabolites ont été quantifiés par rapport au signal de l'eau non supprimée et sont

présentés en comparaison avec le même rapport de la zone controlatérale saine $((\text{métabolite}/\text{H}_2\text{O})_{\text{ACV}} / (\text{métabolite}/\text{H}_2\text{O})_{\text{région saine}})$.

2.1.5 Analyses statistiques

Les comparaisons statistiques entre les régions et les temps d'examen ont été effectuées pour chaque rapport de métabolites et pour chacune des mesures d'ADC en utilisant une analyse de variance bidirectionnelle (ANOVA) avec un facteur de répétition de deux et un test de Tukey pour comparaisons pairées.

Les corrélations entre les rapports de métabolites et les pointages à l'échelle NIHSS de même que les corrélations entre les valeurs d'ADC et les pointages à l'échelle NIHSS pour un même temps d'examen ont été évaluées par un test de Pearson. Des corrélations ont aussi été évaluées entre ces mêmes paramètres à moins de 24 heures et le pointage à l'échelle NIHSS à trois mois post-symptômes afin de vérifier si ces paramètres pouvaient avoir une valeur prédictive sur le déficit neurologique chronique.

Pour chacune des analyses statistiques, un seuil de $p < 0,05$ a été utilisé pour établir une différence significative.

2.2 Protocole de la maladie d'Alzheimer

2.2.1 Recrutement des patients

Quatorze patients droitiers diagnostiqués pour maladie d'Alzheimer (MA) probable et de faible sévérité selon les critères décrétés dans la troisième édition du *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-IV)* de l'*American Psychiatric Association* (1994) ont été comparés à quatorze sujets sains droitiers ne présentant aucun antécédent de déficits cognitifs, d'atteintes neurologiques ou psychiatriques. Les patients ont été recrutés au Centre de recherche clinique sur l'Alzheimer et la mémoire de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHA de Québec. Tous les patients ont subi un examen physique et neurologique et un examen d'imagerie médicale (IRM ou tomodensitométrie). Le diagnostic clinique de démence était basé sur un entretien avec un neurologue spécialiste du comportement (Dr Rémi W. Bouchard, Hôpital de l'Enfant-Jésus, Québec), des évaluations neurocognitives, comportementales et psychiatriques, la soumission au *Mini-Mental State Exam* (MMSE) (Folstein *et al.*, 1975) et une évaluation neuropsychologique (Sophie Chantal, neuropsychologue, Hôpital de l'Enfant-Jésus, Québec) consistant en plusieurs tests psychométriques visant l'obtention d'un profil cognitif spécifique pour quatre domaines: la mémoire verbale, le langage, les fonctions visuo-constructives et les fonctions exécutives. Les sujets contrôles étaient aussi évalués à l'aide des mêmes tests afin de définir un profil cognitif normal. Les patients ne devaient montrer aucune lésion en IRM ou tomodensitométrie, avoir un pointage de un ou moins selon

l'échelle *Clinical Dementia Rating* (CDR) (Morris, 1993) et avoir un pointage de moins de quatre sur l'échelle *Hachinski Ischemia Scale* (Hachinski *et al.*, 1975; Rosen *et al.*, 1980). Aucun patient n'était traité avec des agents anticholinestérasiques et aucun ne souffrait d'une autre atteinte physique, psychologique ou métabolique (incluant le diabète mellitus) ou n'avait été victime d'accidents pouvant altérer les fonctions cérébrales.

Tous les patients et les sujets contrôles ont été jumelés selon l'âge et le sexe. Les données démographiques et les caractéristiques cliniques de tous les participants de l'étude sont présentées dans le tableau II du chapitre Résultats.

2.2.2 Méthodes RMN

Tout comme pour le protocole ACV, les patients et les sujets contrôles ont subi leur examen de résonance magnétique à l'Hôpital Saint-Luc du CHUM sur un système d'imagerie et de spectroscopie RM Signa 1,5 T de la compagnie GE opérant à une fréquence de 63,85 MHz. L'antenne-tête de la compagnie GE a aussi été utilisée pour ces expériences. Afin de déterminer et localiser les régions à analyser, une séquence d'imagerie spin-écho rapide était d'abord effectuée afin d'obtenir des images en pondération T2 dans les trois plans orthogonaux (axial, sagittal et coronal). Les spectres étaient ensuite acquis à partir de voxels de 7-8 cm³ localisés au niveau de la partie interne des lobes temporaux gauche et droit (voxels de 2 x 2 x 2 cm³), des lobes frontaux gauche et droit (voxels de 3,1 x 1,9 x 1,0 cm³) et des cortex

pariétotemporaux gauche et droit (voxels de $3,7 \times 1,9 \times 1,0 \text{ cm}^3$) (Figure 2.2). Les voxels de la partie interne des lobes temporaux sont constitués d'un mélange de matière grise et de matière blanche tandis que les voxels des lobes frontaux et pariétotemporaux sont majoritairement constitués de matière grise puisque l'épaisseur du voxel utilisé correspond à l'épaisseur moyenne du cortex (1,0 cm) et que l'emplacement du voxel est basé sur plusieurs images anatomiques.

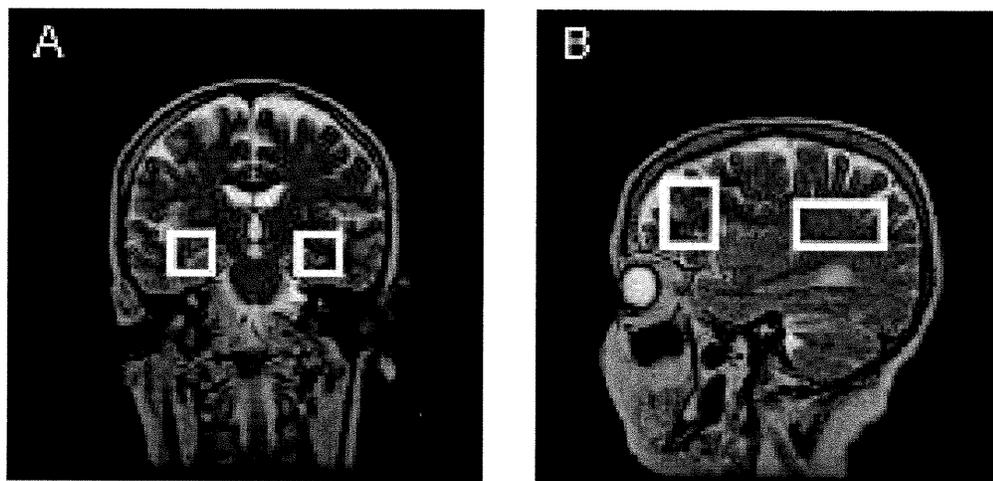


Figure 2.2 Images de pondération T2 montrant les régions de SRM pour: (A) les lobes temporaux médians ($2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$) et (B) les cortex frontaux ($3,1 \times 2,3 \times 1,0 \text{ cm}^3$) et pariéto-temporaux ($3,7 \times 1,9 \times 1,0 \text{ cm}^3$). Les spectres ont été acquis dans les hémisphères gauche et droit.

L'acquisition des spectres a été réalisée avec le protocole PROBE de la compagnie GE qui comprenait une suppression du signal de l'eau (CHESS) et une séquence d'impulsion de type PRESS. Les paramètres d'acquisition étaient: TR = 1200 ms, TE = 50 ms, nombre d'acquisitions = 64, largeur spectrale = 2000 Hz, nombre de points = 1024, temps d'acquisition par région = 1,7 minutes.

Les données spectrales (FID) ont été analysées par le programme MRUI opérant sur une console de travail Silicon Graphics. Les intensités de signaux ont été quantifiées dans le domaine temporel à l'aide de l'algorithme de décomposition en valeurs singulières SVD 1D (de Beer et van Ormondt, 1992). Le signal de l'eau résiduelle a été supprimé du spectre des métabolites par la procédure d'assignation linéaire du domaine temporel HSVD (*Hankel Singular Value Decomposition*) (Pijnappel *et al.*, 1992).

Les métabolites suivants ont été quantifiés: NAA à 2,0 ppm; Cr à 3,0 ppm; Cho à 3,2 ppm et mI à 3,5 ppm. L'intensité du signal de l'eau non supprimée a été évaluée pour chaque acquisition. Les métabolites ont été rapportés à partir de leur rapport sur le signal de l'eau non supprimée. La quantification du signal du mI par l'algorithme du programme était cependant très imprécise et variable en raison du grand recouvrement de plusieurs signaux dans cette région. Le mI a alors été quantifié par l'estimation manuelle de la hauteur de son pic, méthode qui nous paraissait plus précise étant donné les erreurs de mesure induites par le chevauchement des nombreux signaux dans cette région du spectre. Le rapport mI/H₂O était alors obtenu par la division de la hauteur du pic du mI par la hauteur du pic du NAA (aussi mesurée manuellement) et multipliée par le rapport NAA/H₂O. La moyenne et l'écart-type ont été calculés pour chacun des rapports de métabolites.

2.2.3 Tests neuropsychologiques

Le *California Verbal Learning Test* (CVLT) (Delis *et al.*, 1987) a été utilisé pour évaluer la mémoire verbale et l'apprentissage associés aux fonctions de la partie interne du lobe temporal gauche. Une liste de 16 mots à retenir était présentée aux patients et leur capacité de les répéter était évaluée. Le nombre de bons mots répétés après cinq lectures était utilisé comme mesure de l'apprentissage tandis que le nombre total de mots correctement répétés après un court (immédiatement après la première lecture faite par l'évaluateur) et un long (20 minutes) délai servait d'indicateur de la capacité de rappel de la mémoire verbale.

Le *Boston Naming Test* (BNT) (Kaplan *et al.*, 1983) qui consiste en l'identification de 60 dessins d'objets, permettait de mesurer l'aisance et la précision du rappel du langage en plus de mesurer la fluidité verbale. Le *Control Oral Word Association Test* (COWAT) (Benton et Hamsher, 1989), qui exige l'expression du maximum de mots commençant par une lettre spécifique en une minute, était utilisé pour évaluer l'association entre l'aire du langage et les aires fonctionnelles de l'hémisphère gauche (cortex frontal et/ou cortex pariéto-temporal). Les fonctionnalités visuo-constructives associées à l'hémisphère droit (région pariéto-temporale) ont été évaluées par deux tests, le *Block Design Subtest* du *Wechsler Adult Intelligence Scale revised* (WAIS-R) (Wechsler, 1981) dont l'échelle de pointage s'étend de 0 à 51 points et le *Rey Complex Figure Test* (Rey CFT) (Osterrieth, 1944) dont le pointage varie entre 0 et 36 points. Finalement, les fonctions exécutives associées aux lobes

frontaux gauche, droit ou combinés, ont été mesurées par le test de fluidité verbale (*Verbal Fluency Test*) et par la partie A du *Trail Making Test* (TMT-A) (Reitan, 1958). Le TMT-A permet de mesurer un temps (en secondes) qui reflète la capacité d'attention et la rapidité motrice du patient en lui faisant relier d'un trait, le plus rapidement possible, des cercles numérotés disposés aléatoirement sur une feuille. La partie A du TMT a été préférée à la partie B parce que la plupart des patients (11/14) n'ont pu compléter cette dernière. Les versions françaises des tests originaux ont été utilisées pour ces évaluations. Pour l'ensemble de ces tests, à l'exception du TMT-A, plus le pointage est élevé meilleure est la performance.

2.2.4 Analyses statistiques

Les rapports de métabolites sur l'eau non supprimée ont été comparés individuellement dans chacune des régions entre les patients atteints de la MA et les sujets contrôles. L'analyse statistique comprenait une analyse de variance suivie d'un test de Tukey pour comparaisons multiples lorsque celles-ci étaient permises. Les corrélations étaient considérées significatives à $p < 0,05$. Les coefficients de corrélation de Pearson suivis d'une correction de Bonferroni pour corrélations multiples ont été utilisés pour établir les relations entre les ratios de métabolites mesurés et les pointages des tests cognitifs. Ces relations étaient considérées significatives à $p < 0,05$. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide des logiciels SPSS version 9.0.1 et SIGMASTAT version 2.03.

Chapitre III: Résultats

3.1 Protocole de l'accident cérébrovasculaire ischémique

3.1.1 ACV corticaux

La figure 3.1 présente, sous forme d'histogrammes, les rapports de métabolites pour la région du noyau nécrotique (NN) et pour la zone de pénombre (PEN) calculés par rapport aux métabolites de la région controlatérale saine (CLS) à moins de 24 heures, à une semaine et à trois mois post-symptômes pour sept patients diagnostiqués d'un ACV ischémique cortical.

À moins de 24 heures post-symptômes, le NAA, la Cho et la Cr sont réduits respectivement de 37, 27 et 14% dans le NN par rapport à la région CLS (Figure 3.1A). Cette réduction se perpétue au cours des jours suivants pour atteindre, à une semaine post-symptômes, 59, 61 et 67% pour le NAA, la Cho et la Cr respectivement. Aucune récupération n'a été mesurée pour le NAA à trois mois post-symptômes où une réduction de 56% était toujours observée par rapport à la région CLS. Les signaux de la Cho et de la Cr ont cependant montré une récupération au troisième examen où des réductions de 27% de la Cho et de 41% de la Cr étaient maintenant mesurées (Figure 3.1A) (Labelle *et al.*, 2001).

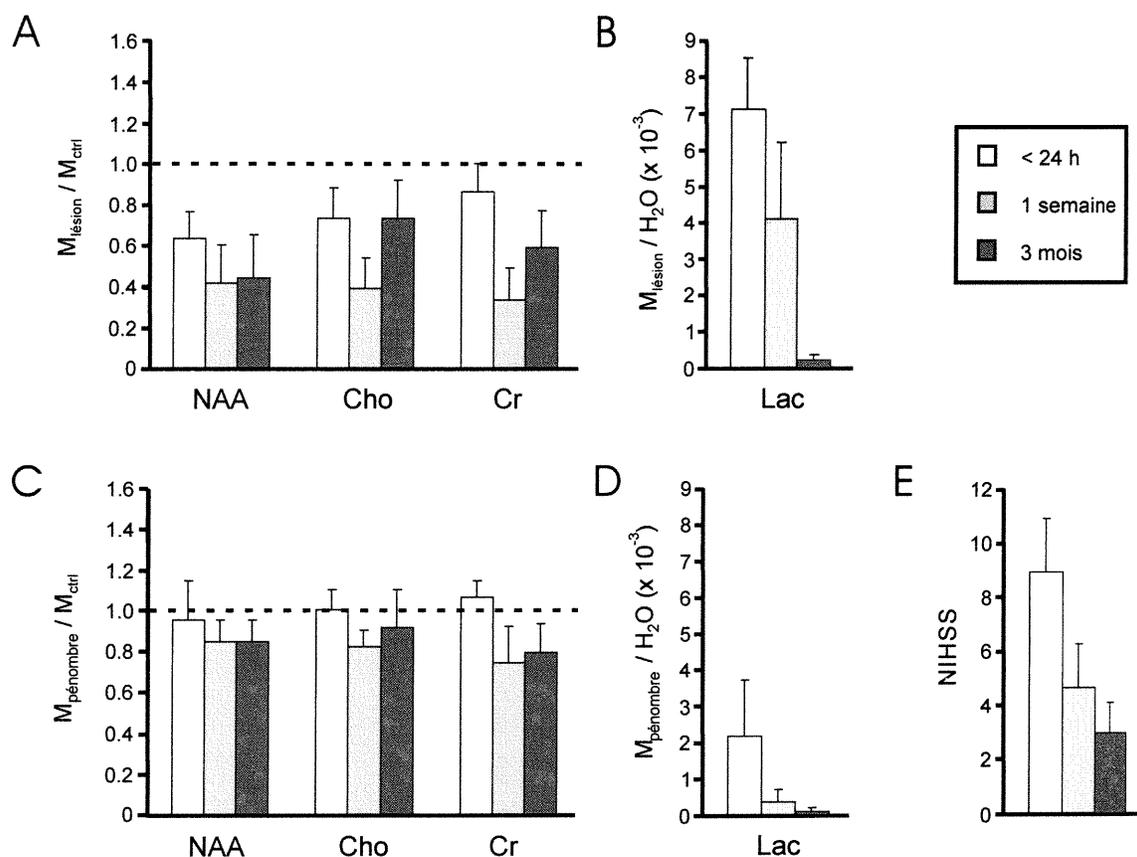


Figure 3.1 Histogrammes montrant l'évolution dans le temps des métabolites mesurés par SRM et du déficit neurologique à moins de 24 heures (blanc), une semaine (gris pâle) et trois mois (gris foncé) après le déclenchement des symptômes chez les patients atteints d'un ACV cortical. Les rapports de métabolites entre la lésion et la région controlatérale saine ($(M/\text{H}_2\text{O})_{\text{ACV}} / (M/\text{H}_2\text{O})_{\text{CLS}}$) sont présentés pour (A) le NN et (C) la PEN. Les rapports Lac/ H_2O pour le NN et la PEN ainsi que les pointages au NIHSS sont présentés dans les histogrammes B, D

et E, respectivement. La moyenne et l'écart-type sur la moyenne sont illustrés pour sept patients.

En raison du faible nombre de patients, ces réductions n'ont pas atteint le seuil significatif statistique de l'analyse de variance (ANOVA). Dans la PEN, les concentrations de tous les métabolites étudiés à moins de 24 heures n'ont pas montré de différences significatives lorsqu'ils ont été comparés aux métabolites de la région CLS (Figure 3.1C). Cependant, une faible réduction de l'ensemble des métabolites a été mesurée à une semaine (15, 17 et 25% pour le NAA, la Cho et la Cr, respectivement) et à trois mois post-symptômes (15, 8, 20% pour le NAA, la Cho et la Cr respectivement) (Figure 3.1C) (Labelle *et al.*, 2001).

La présence de lactate (Lac) est observée à chacun des trois examens pour l'ensemble des ACV corticaux et ce autant dans le NN que dans la PEN (Figure 3.1 B et D). Cependant, la présence de Lac et sa quantification au cours des trois examens sont très variables d'un individu à un autre. Tous les cas montrent la présence de Lac à moins de 24 heures mais la présence de Lac à une semaine et à trois mois post-symptômes est limitée aux cas cliniques les plus sévères (Labelle *et al.*, 2001).

La figure 3.1E montre les pointages moyens obtenus à l'échelle *NIHSS*, qui mesure le déficit neurologique clinique, pour les trois examens. Les pointages à cette échelle clinique diminuent en fonction du temps et reflètent la récupération clinique observée chez les patients.

3.1.2 ACV sous-corticaux

Des résultats similaires sont présentés dans la figure 3.2 pour sept patients atteints d'un ACV lacunaire (sous-cortical). Dans ce cas, les concentrations de NAA et de Cr sont réduites dans le NN par rapport à la région CLS à moins de 24 heures post-symptômes. Ces réductions sont de 21 et 11% pour le NAA et la Cr respectivement. Ici aussi, les réductions sont plus marquées à une semaine post-symptômes où elles atteignent 24 et 31% pour le NAA et la Cr respectivement. Le niveau de NAA continue de s'affaïsser pour atteindre une réduction de 32% à trois mois tandis que la Cr montre une certaine récupération pour atteindre une réduction de signal de 20% au même examen (Figure 3.2A). Quant à la Cho, une seule réduction de 20% est observée à une semaine post-symptômes. Tout comme pour les ACV corticaux, aucune récupération du NAA n'est observée au cours des trois mois d'évaluation (Labelle *et al.*, 2000; Labelle *et al.*, 2001).

Dans la région adjacente de l'ACV sous-cortical (appelée aussi PEN pour éviter d'alourdir le texte), aucune réduction significative n'est mesurée pour tous les métabolites à chacun des trois examens (Figure 3.2C). Cependant, une hausse moyenne de 31% du signal de la Cho est observée à trois mois post-symptômes (Figure 3.2C).

Le Lac est également observé dans les ACV lacunaires mais à un niveau inférieur par rapport aux ACV corticaux (Figures 3.1B et 3.2B). La réduction du Lac en fonction du temps est cependant similaire pour les deux atteintes. Le Lac est pratiquement absent de la PEN des ACV lacunaires (Figure 3.2D).

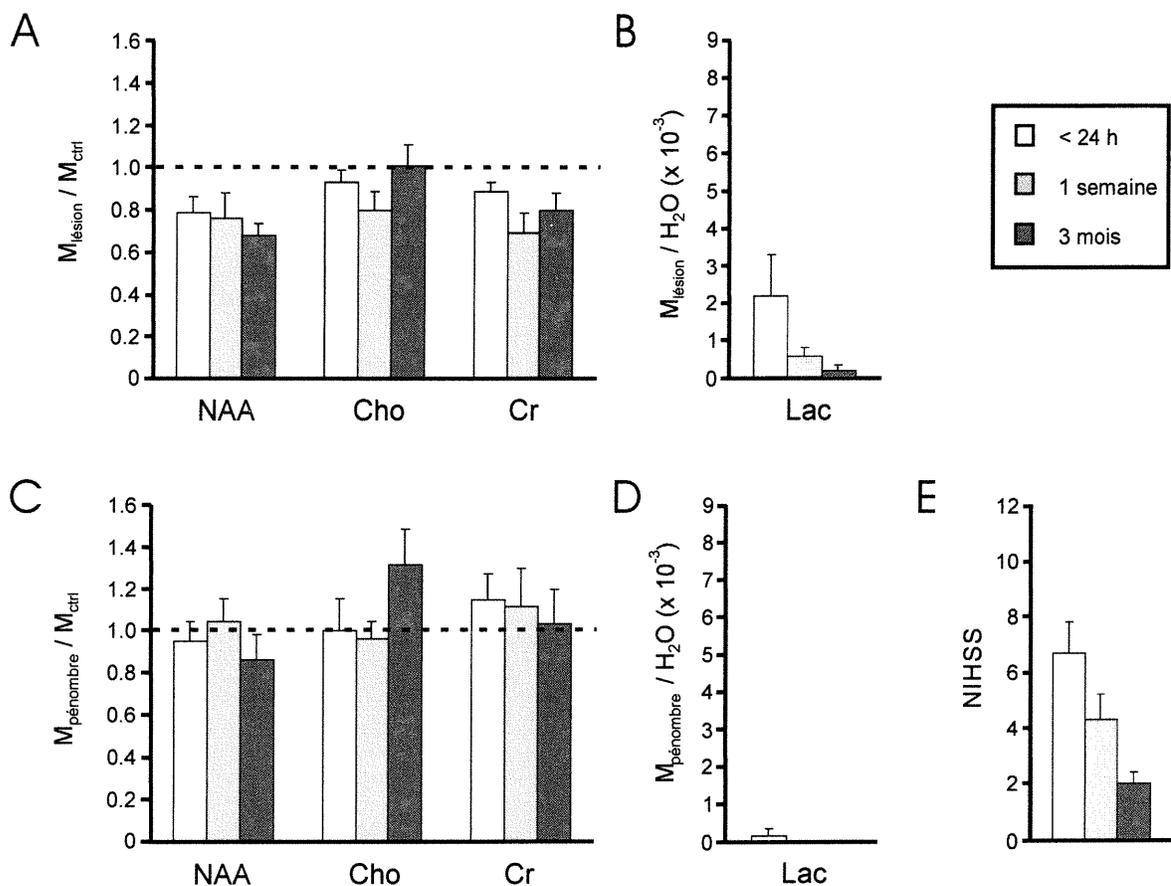


Figure 3.2 Histogrammes montrant l'évolution dans le temps des métabolites mesurés par SRM et du déficit neurologique à moins de 24 heures (blanc), une semaine (gris pâle) et trois mois (gris foncé) après le déclenchement des symptômes chez les patients atteints d'un ACV sous-cortical. Les rapports de métabolites entre la lésion et la région controlatérale saine ($(M/H_2O)_{ACV} / (M/H_2O)_{CLS}$) sont présentés pour (A) le NN et (C) la PEN. Les rapports Lac/ H_2O pour le NN et la PEN ainsi que les pointages au NIHSS sont présentés dans les histogrammes B, D et E, respectivement. La moyenne et l'écart-type sur la moyenne sont illustrés pour sept patients.

La sévérité de l'atteinte neurologique, évaluée par l'échelle *NIHSS*, est en moyenne moins grande pour les ACV sous-corticaux tel que démontré dans les figures 3.1E et 3.2E (Labelle *et al.*, 2001).

3.1.3 Coefficient apparent de diffusion (ADC)

La figure 3.3 illustre les valeurs moyennes de l'ADC calculé à partir des images d'IPD dans le noyau nécrotique des ACV corticaux et sous-corticaux lors des trois examens. À moins de 24 heures après le déclenchement des symptômes, le coefficient de diffusion dans la lésion est significativement réduit par rapport au même volume controlatéral autant pour les ACV corticaux ($p = 0,046$) que pour les ACV lacunaires ($p = 0,01$). Ces valeurs d'ADC augmentent à une semaine post-symptômes mais demeurent plus basses que les valeurs pour la région controlatérale saine (Figure 3.3). Cette récupération de l'ADC à une semaine fait en sorte que les différences entre la lésion et le tissu sain n'est plus statistiquement significative. À trois mois, les valeurs de l'ADC sont considérablement augmentées et deviennent significativement plus élevées que celles mesurées dans le tissu controlatéral sain ($p < 0,001$ pour les ACV corticaux et sous-corticaux). La différence est cependant plus marquée au niveau des ACV sous-corticaux où l'ADC de la lésion à trois mois est plus élevé par rapport au tissu sain que celui des ACV corticaux (Figure 3.3) (Labelle *et al.*, 2001).

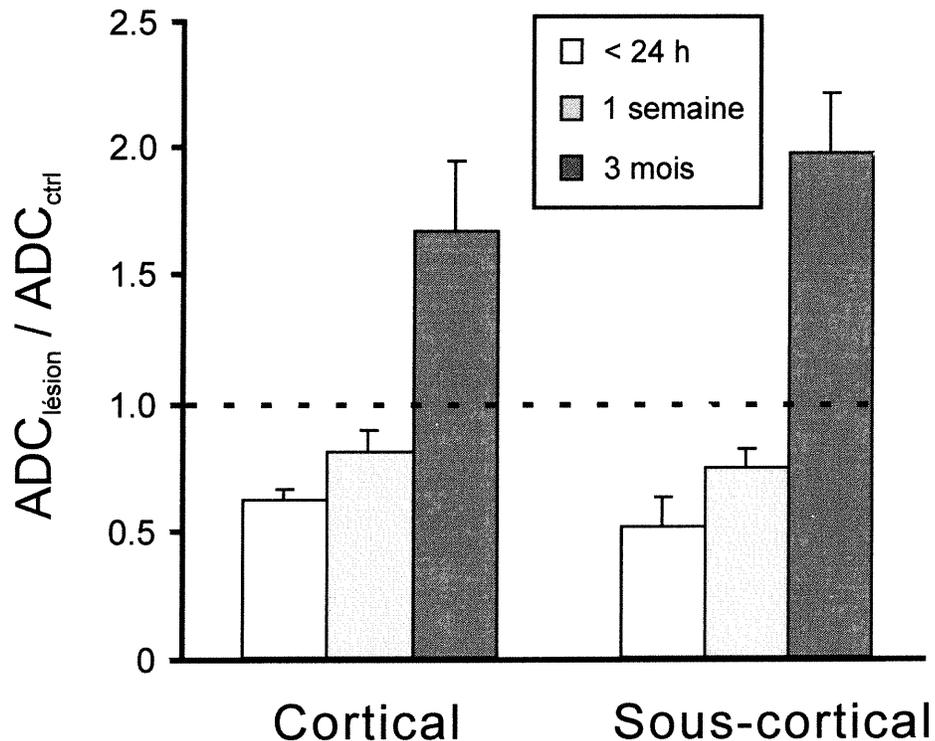


Figure 3.3 Histogramme montrant l'évolution dans le temps du coefficient apparent de diffusion (ADC) au niveau du NN à moins de 24 heures (blanc), une semaine (gris pâle) et trois mois (gris foncé) après le déclenchement des symptômes chez les patients atteints d'un ACV cortical et sous-cortical. La moyenne et l'écart-type sur la moyenne sont présentés pour sept patients dans chacune des atteintes.

Aucune corrélation, évaluée par une analyse statistique de Pearson, n'a pu être établie entre les rapports de métabolites ou les valeurs d'ADC en phase aiguë (< 24 heures) et les pointages à l'échelle *NIHSS* en phase chronique (trois mois). Il nous est donc impossible d'évaluer la valeur prédictive des données spectroscopiques et des calculs tirés des images de diffusion pour l'ischémie cérébrale. De plus, aucune

corrélation significative n'a pu être établie entre les rapports de métabolites ou les valeurs d'ADC et les pointages à l'échelle *NIHSS* pour un même examen (Labelle *et al.*, 2001).

3.2 Protocole de la maladie d'Alzheimer

3.2.1 Résultats démographiques

Les données démographiques des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et des sujets contrôles, jumelés selon l'âge et le sexe, sont présentées dans le tableau II. Il est bon de noter que le niveau moyen de scolarité des deux groupes était similaire ($p = 0,42$) tel qu'évalué par un test de *t* de Student.

Les pointages moyens au MMSE pour les patients atteints de la MA sont de $22,9 \pm 4,0$ pour l'épellation inversée de mots et de $21,4 \pm 3,9$ pour le décompte mathématique (épreuve qui consiste à soustraire 7 successivement à partir de 100). Ces deux pointages sont significativement plus faibles ($p < 0,001$) que ceux obtenus chez les sujets contrôles, c'est-à-dire $29,3 \pm 0,9$ pour l'épellation inversée de mots et $28,4 \pm 2,1$ pour le décompte mathématique (Chantal *et al.*, 2001).

Tableau II. Données démographiques et caractéristiques cliniques des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et des sujets contrôles

Caractéristiques	Patients MA	Sujets contrôles
Nombre de sujets	14	14
Âge (années)*	70,5 ± 7,2	71,1 ± 7,5
Hommes/femmes	9/5	9/5
Scolarité (années)*	11,1 ± 6,1	12,8 ± 4,8
Pointage MMSE*†	22,9 ± 4,0	29,3 ± 0,9
Pointage MMSE*‡	21,4 ± 3,9	28,4 ± 2,1

* Moyenne ± écart-type.

† Pointage pour l'épellation du mot "MONDE" à l'envers.

‡ Pointage pour le calcul du nombre soustrait de 7 en commençant par 100.

MMSE = *Mini-Mental State Examination*.

3.2.2 Résultats de la SRM

Le tableau III affiche la liste des rapports de métabolites pour le NAA, la Cho, la Cr et le mI rapportés sur le signal non supprimé de l'eau pour les six régions étudiées chez l'ensemble des patients et des sujets contrôles. Le rapport NAA/H₂O est significativement réduit dans la partie interne du lobe temporal (LTI) gauche des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ($p = 0,020$). D'autres baisses de ce signal ont aussi été mesurées au niveau de la partie interne du lobe temporal droit et du lobe frontal gauche mais sans atteindre le seuil significatif statistique. Au niveau du lobe frontal (LF) droit et des cortex pariéto-temporal (CPT) gauche et droit, le rapport NAA/H₂O ne semble pas être affecté et montre une valeur similaire à celle des sujets contrôles (Tableau III) (Chantal *et al.*, 2001).

Le rapport Cho/H₂O est significativement réduit chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer par rapport aux sujets contrôles au niveau des deux LTI ($p = 0,003$ pour le LTI gauche et $p = 0,045$ pour le LTI droit). Aucune autre différence significative n'a été mesurée au niveau du signal de la Cho dans les autres régions étudiées (Tableau III) (Chantal *et al.*, 2001).

Le signal du mI/H₂O est augmenté dans l'ensemble des six régions étudiées chez les patients atteints de la MA par rapport au mI mesuré chez les sujets contrôles. Cependant, seulement deux de ces augmentations de signal du mI se sont montrées

significatives soit au niveau des CPT gauche et droit ($p = 0,029$ pour le CPT gauche et $p = 0,018$ pour le CPT droit) (Tableau III).

Tableau III. Rapports de métabolites (moyenne \pm écart-type), nombre de sujets et degré de signification statistique entre les patients atteints de la MA et les sujets contrôles pour les six régions cérébrales étudiées

Rapport de métabolite	Position du voxel	Patients MA	n	Sujets contrôles	n	Valeur <i>p</i> MA vs contrôles
NAA/H ₂ O	LTI gauche	2,84 \pm 0,47	14	3,26 \pm 0,53	14	< 0,001
	LTI droit	2,95 \pm 0,62	13	2,94 \pm 0,59	14	NS
	CF gauche	2,56 \pm 0,36	14	2,89 \pm 0,61	14	NS
	CF droit	3,06 \pm 0,58	14	3,03 \pm 0,50	14	NS
	CPT gauche	2,84 \pm 0,47	14	2,95 \pm 0,46	14	NS
	CPT droit	3,32 \pm 0,89	13	3,23 \pm 0,55	14	NS
Cho/H ₂ O	LTI gauche	1,13 \pm 0,36	14	1,88 \pm 0,47	13	0,002
	LTI droit	1,59 \pm 0,54	12	1,83 \pm 0,46	13	0,045
	CF gauche	1,05 \pm 0,19	14	0,92 \pm 0,37	14	NS
	CF droit	1,32 \pm 0,43	14	1,15 \pm 0,38	14	NS
	CPT gauche	1,12 \pm 0,36	14	1,28 \pm 0,28	14	NS
	CPT droit	1,57 \pm 0,52	14	1,41 \pm 0,28	13	NS
mI/H ₂ O	LTI gauche	0,71 \pm 0,16	12	0,58 \pm 0,21	14	(0,053)
	LTI droit	0,74 \pm 0,23	13	0,63 \pm 0,33	14	NS
	CF gauche	0,54 \pm 0,20	14	0,48 \pm 0,16	14	NS
	CF droit	0,73 \pm 0,25	14	0,57 \pm 0,20	13	NS
	CPT gauche	0,56 \pm 0,17	14	0,43 \pm 0,12	14	(0,059)

	CPT droit	0,68 ± 0,26	14	0,50 ± 0,19	14	0,006
Cr/H ₂ O	LTI gauche	1,33 ± 0,36	13	1,51 ± 0,64	13	NS
	LTI droit	1,70 ± 0,44	12	2,07 ± 0,60	13	0,039
	CF gauche	1,57 ± 0,30	14	1,53 ± 0,34	14	NS
	CF droit	1,88 ± 0,22	13	1,66 ± 0,38	14	NS
	CPT gauche	1,57 ± 0,29	14	1,91 ± 0,46	14	0,032
	CPT droit	2,11 ± 0,66	14	1,95 ± 0,39	14	NS

NS = non significatif ($p > 0,05$); NAA = *N*-acétylaspartate; Cho = choline et dérivés; mI = *myo*-inositol; Cr = créatine; LTI = partie interne du lobe temporal; CF = cortex frontal; CPT = cortex pariéto-temporal.

Les résultats du rapport Cr/H₂O sont plus variables et montrent des augmentations et des réductions chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer versus les sujets contrôles. Une seule de ces variations est cependant significative soit la baisse du rapport Cr/H₂O observée au niveau du CPT gauche ($p = 0,032$). Ce même rapport est à la hausse (non significative) au niveau du CPT droit (Tableau III) (Chantal *et al.*, 2001).

Les principales modifications spectrales observées, au niveau des LTI et des CPT, chez les patients atteints de la MA par rapport aux sujets contrôles sont présentées dans la figure 3.4.

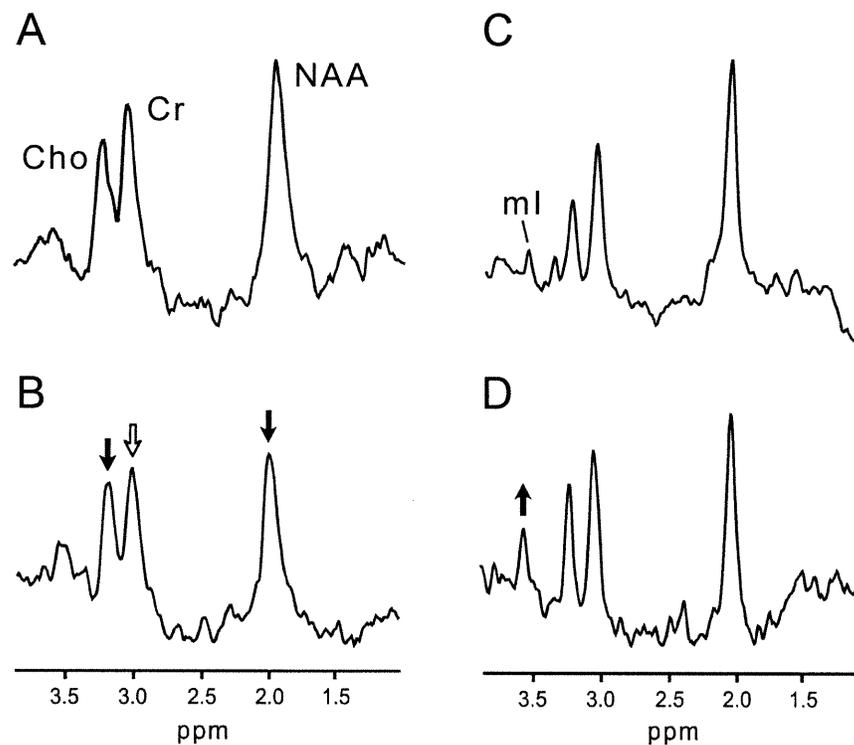


Figure 3.4 Spectres de résonance magnétique du proton de la partie interne du lobe temporal (A) d'un sujet sain et (B) d'un patient atteint de la MA, et du cortex pariéto-temporal (C) d'un sujet sain et (D) d'un patient atteint de la MA. Les modifications statistiquement significatives sont illustrées par les flèches pleines tandis que les tendances non-significatives sont représentées par les flèches vides pour les métabolites *N*-acétylaspartate (NAA), créatine (Cr), choline et dérivés (Cho) et *myo*-inositol (ml).

3.2.3 Corrélations entre les données SRM et les tests cognitifs

La figure 3.5A montre les corrélations établies entre les rapports NAA/H₂O mesurés au niveau du LTI gauche des 14 patients atteints de la MA et les pointages

aux tests d'apprentissage ($r = 0,82$; $p < 0,001$) ainsi que les pointages du rappel de mots ($r = 0,70$; $p = 0,005$). Ces deux pointages sont issus du test CVLT. Aucune corrélation n'a pu être établie entre ces tests cognitifs et d'autres métabolites. De plus, les corrélations obtenues au niveau du LPT gauche n'ont pas été observées au niveau du LPT droit (Chantal *et al.*, 2001).

La figure 3.5B montre les corrélations obtenues entre le test BNT et les rapports ml/H₂O du CPT gauche ($r = -0,60$; $p = 0,022$). Aucune autre corrélation n'a pu être obtenue entre le test BNT ou les pointages de fluidité verbale et les rapports de métabolites dans cette région.

Les capacités visuoconstructives, évaluées par les tests de Rey CFT et le *Block Design Subtest*, ont été corrélées aux rapports ml/H₂O au niveau du CPT droit. Une corrélation négative a pu être établie entre les pointages au test de Rey CFT et les rapports ml/H₂O ($r = -0,68$; $p = 0,010$) tel que présenté dans la figure 3.5C. Aucune corrélation n'a été observée entre les pointages des tests évaluant les capacités visuoconstructives et les rapports de métabolites au niveau du CPT gauche (Chantal *et al.*, 2001).

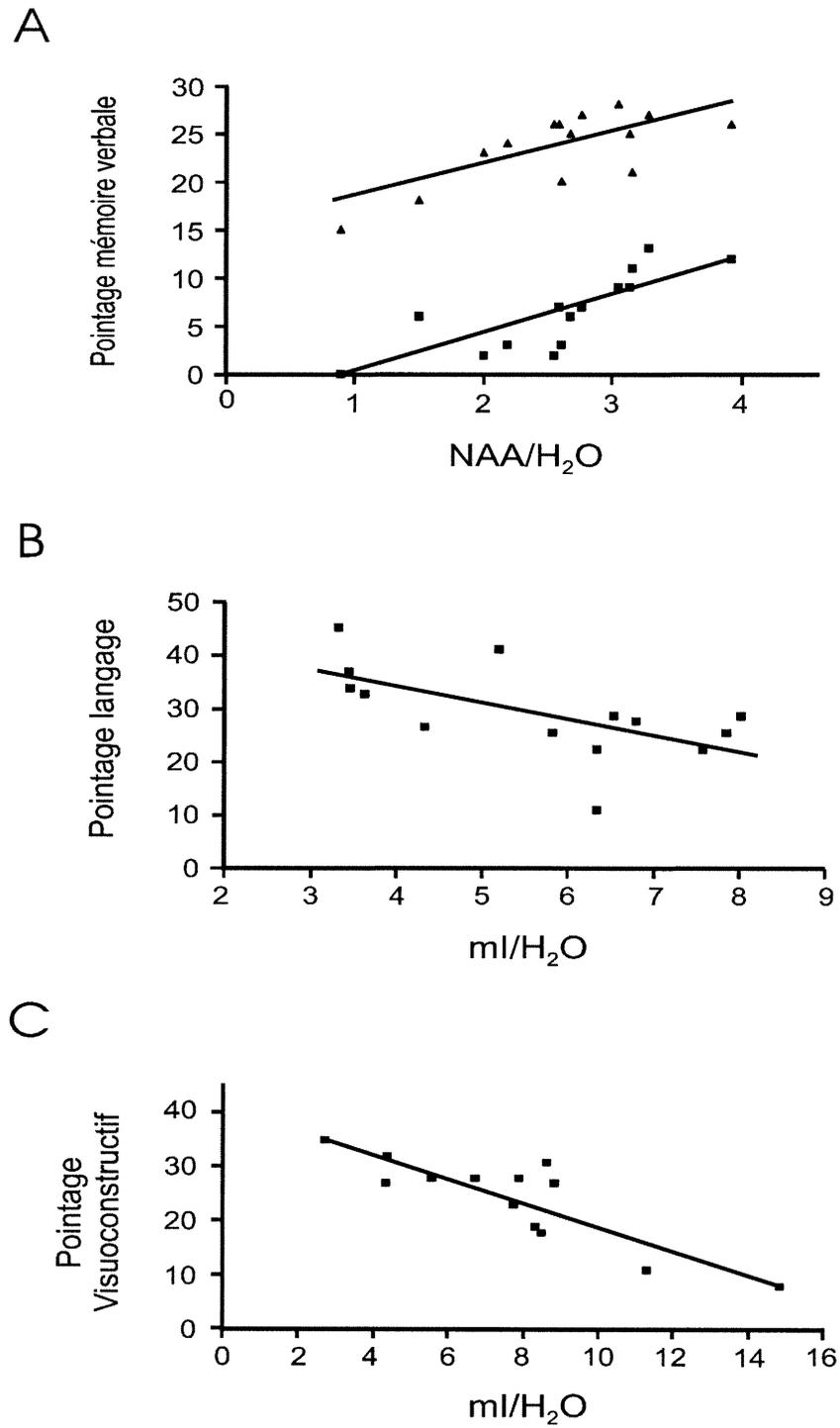


Figure 3.5 Graphiques montrant les corrélations entre les pointages des tests cognitifs et les rapports de métabolites mesurés par SRM dans les régions

cérébrales spécifiques des patients atteints de la MA: (A) entre les pointages des tests de mémoire verbale mesurée par le sous-test *Learning* () et le sous-test *word recall* () du CVLT et le rapport NAA/H₂O du LTI gauche ($r = 0,82$, $p < 0,001$, $n = 14$ pour le *learning*; $r = 0,70$, $p = 0,005$, $n = 14$ pour le *Word Recall*), (B) entre la performance du langage mesurée par le BNT et le rapport mI/H₂O du CPT gauche ($r = -0,60$, $p = 0,021$, $n = 14$), et (C) entre les fonctions visuo-constructives mesurées par le test de Rey CFT et le rapport mI/H₂O du CPT droit ($r = -0,68$, $p = 0,010$, $n = 13$). Les rapports de métabolites sur l'eau sont multipliés par 1000 (par 10000 pour mI/H₂O).

La performance des fonctions exécutives a été évaluée par deux tests différents: test de fluidité verbale et le TMT-A. Des possibilités de corrélations ont été vérifiées entre les pointages de ces deux tests et tous les rapports de métabolites au niveau du CF gauche, CF droit et des CF bilatéraux. Une corrélation a été établie entre les pointages au TMT-A et les rapports NAA/H₂O des LF bilatéraux mais cette corrélation n'était pas dans le sens attendu. Aucune autre corrélation n'a pu être observée entre les fonctions exécutives et les rapports de métabolites. À la lumière de ces résultats, nous concluons donc qu'aucune corrélation valable ne peut être tirée entre les données spectroscopiques et les pointages des tests visant l'évaluation des fonctions exécutives (Chantal *et al.*, 2001).

Chapitre IV: Discussion

4.1 Protocole de l'ACV

4.1.1 Données de SRM

Les niveaux de NAA, Cr et Cho mesurés dans le noyau nécrotique de l'ACV cortical sont toujours plus bas que ceux mesurés dans la région controlatérale saine et ce pour les trois temps d'examen (Figure 3.1). Le niveau de Lac est plus élevé en phase aiguë dans le noyau nécrotique cortical et est significativement diminué à une semaine post-symptômes. Seulement des traces de Lac sont généralement observées au troisième examen (Figure 3.1). Ces résultats sont en accord avec ceux déjà rapportés dans la littérature (article revue de Ricci, 1998).

Au niveau des ACV lacunaires, la réduction des niveaux de NAA, Cr et Cho est moindre que celle observée dans le cas des ACV corticaux (Figure 3.2). La concentration mesurée de Lac en phase aiguë est aussi moindre dans les lésions lacunaires (Figure 3.2). Cette différence entre les lésions corticales et sous-corticales est attribuée au fait que le volume de lésion des ACV lacunaires est généralement plus petit que le voxel utilisé pour l'expérience de SRM (voxel de 8 cm^3). Il est donc important de considérer, tel que discuté plus loin, que le voxel des ACV lacunaires contient à la fois du tissu nécrotique, du tissu hypoperfusé mais non nécrotique (pénombre) et même du tissu sain.

De faibles réductions au niveau du NAA et la présence de Lac ont déjà été rapportées par des examens de SRM effectués à l'intérieur d'une fenêtre d'une semaine post-symptômes chez des patients atteints de lésions ischémiques sous-corticales (Graham *et al.*, 1992; Lai *et al.*, 1995). Nos résultats confirment ces observations en plus de démontrer pour la première fois des atteintes au niveau de la Cr et de la Cho pour ce type de lésion. Généralement, la Cr et/ou la Cho servent de dénominateur pour la quantification relative des métabolites. La créatine, considérée comme le métabolite le plus stable du spectre, est la plus utilisée. La majorité des études de SRM présente leurs résultats sous la forme de rapport sur la Cr. Cette forme de présentation est généralement valable mais elle nous semblait inappropriée dans le cas d'atteintes ischémiques puisque le métabolisme énergétique (dont la Cr est le marqueur) est affecté par l'ischémie (Labelle *et al.*, 2001).

Une méthode de quantification en rapport avec le signal non supprimé de l'eau a donc été favorisée aux méthodes traditionnelles de rapports sur Cr et/ou Cho. La concentration de l'eau dans le tissu cérébral est stable (44 mol/l) et varie peu dans le cas de l'ischémie (Ginsberg et Bogousslavski, 1998). Cette méthode, dont la stabilité a été évaluée et confirmée dans notre laboratoire, permet d'obtenir une quantification de tous les métabolites du spectre et d'évaluer de façon plus précise les modifications d'intensité individuelles des métabolites (Khiat *et al.*, 1999; Labelle *et al.*, 2001).

Au niveau de la zone de pénombre (PEN) des ACV corticaux, les métabolites ne sont pas affectés significativement mais la présence de Lac est généralement observée (Figure 3.1). Seulement de faibles réductions de NAA, de Cr et de Cho sont observées à une semaine post-symptômes en plus de la baisse du signal provenant du Lac (Figure 3.1).

L'interprétation des modifications spectrales au niveau de la pénombre est complexe étant donné la grande variabilité des observations rencontrées dans la littérature (Barker *et al.*, 1994; Gillard *et al.*, 1996). Pour les ACV lacunaires, les niveaux de métabolites quantifiés dans la PEN sont pratiquement les mêmes que ceux mesurés dans la région CLS (Figure 3.2C) et le Lac est généralement absent (Figure 3.2D). Étant donné le volume réduit du noyau nécrotique, il est logique de croire que le volume de la pénombre ischémique environnante est aussi plus petit que celui rencontré dans le cas d'une atteinte corticale majeure. Il est donc probable que les faibles modifications biochimiques induites par la pénombre ischémique soient trop faibles pour être mesurées par le voxel de spectroscopie (8 cm^3) placé en bordure du noyau nécrotique sous-cortical. De plus, les différentes localisations anatomiques des atteintes lacunaires doivent être considérées et jugées comme un facteur menant à l'augmentation de la variabilité des résultats spectroscopiques du NN et de la PEN (Labelle *et al.*, 2001).

4.1.2 Coefficient apparent de diffusion (ADC)

Les variations des coefficients apparents de diffusion (ADC) des atteintes corticales et lacunaires suivent un patron similaire en fonction du temps (Figure 3.3). Les valeurs d'ADC sont significativement réduites en phase aiguë ($p < 0,05$), pseudo-normalisées à une semaine post-symptômes et augmentées en phase chronique. Ces modifications de l'ADC sont cependant plus marquées dans le cas des ACV sous-corticaux où le coefficient est davantage réduit en phase aiguë et davantage augmenté en phase chronique (Figure 3.3). Ces résultats montrent l'évolution du noyau nécrotique en fonction du temps où la réduction de l'ADC en phase aiguë est corrélée avec l'œdème cytotoxique et où l'augmentation de l'ADC en phase chronique est associée à la dégradation du tissu cérébral menant au développement de la cavité ischémique. Cette cavité est formée après l'infiltration des macrophages et est surtout constituée d'eau et d'un enchevêtrement de fibres structurales. L'ADC y est augmenté étant donné que l'eau diffuse plus librement dans cette cavité que dans le tissu cérébral sain. Ces résultats sont conformes aux études publiées par Warach *et al.* (1995) et Schlaug *et al.* (1997) pour les ACV corticaux mais constituent une première démonstration de la différence entre les valeurs d'ADC des ACV corticaux et sous-corticaux.

4.1.3 Données en phase chronique

Aucune récupération du NAA n'a été observée après trois mois pour l'ensemble des cas étudiés (Figures 3.1A, 3.1C, 3.2A, 3.2C). Étant donné que le NAA est un marqueur neuronal (autant au niveau des corps cellulaires que des prolongements axonaux), nos résultats confirment que les neurones atteints au niveau du NN le sont de façon irréversible. Cependant, les signaux provenant de la Cr et de la Cho montrent une récupération en phase chronique (Figures 3.1A, 3.1C, 3.2A, 3.2C). Comme la Cho est principalement un marqueur des structures membranaires (Boulangier *et al.*, 2000), il est possible que la récupération de son signal soit associée à l'infiltration du tissu cérébral par des cellules immunitaires (macrophages) riches en membranes et ayant une activité mitotique élevée. La Cr, associée au métabolisme énergétique, peut elle aussi montrer une récupération suite à l'infiltration des macrophages puisque la croissance cellulaire de ceux-ci est dépendante de l'activité énergétique (synthèse d'ATP). La présence de Lac, résultat de la glycolyse anaérobie, qui est élevée en phase aiguë, est pratiquement disparue en phase chronique. La présence résiduelle du Lac en phase chronique peut aussi être associée à l'activité métabolique des macrophages. L'augmentation des valeurs de l'ADC en phase chronique démontre donc que les caractéristiques structurales du tissu cérébral ont été altérées par l'ischémie et que ces altérations sont en accord avec les changements métaboliques observés par SRM.

Les tentatives d'établir des corrélations entre les niveaux de métabolites (NAA, Cho, Cr et Lac) ou les valeurs d'ADC en phase aiguë et le déficit neurologique mesuré par l'échelle NIHSS en phase chronique n'ont jamais atteint le seuil significatif statistique. Ceci confirme les résultats d'études antérieures qui accordent une faible valeur prédictive des paramètres de SRM (Gideon *et al.*, 1994; Federico *et al.*, 1998; Ricci, 1998). Cependant, une corrélation statistiquement significative a déjà été rapportée entre les valeurs de l'ADC en phase aiguë et le déficit chronique clinique (van Everdingen *et al.*, 1998). Cette étude profite d'un grand nombre de patients et ne montre qu'un résultat de corrélation tout juste significatif.

4.1.4 Effets de l'agent de contraste sur les signaux de SRM

Les expériences de SRM ont été effectuées dans ce protocole après les expériences d'IPD et d'IP puisque ces dernières séquences étaient utilisées pour déterminer la localisation des voxels de SRM au niveau du NN et de la PEN. Ceci implique qu'une quantité d'agent de contraste (Magnevist™), utilisé pour la séquence d'IP, était encore présente lors de la saisie des spectres. La première séquence de SRM débutait environ 15 minutes après l'injection du Magnevist™ et les autres spectres étaient acquis avec un délai les séparant d'environ 7 à 8 minutes. Il est possible que la présence de l'agent de contraste, qui affecte les temps de relaxation T1 et T2, ait affecté l'intensité des signaux des métabolites observés. Les effets du Magnevist™ sur les intensités des signaux de SRM en fonction du temps ont déjà été

rapportés dans le cas de tumeurs cérébrales (Sijens *et al.*, 1998) avec les mêmes paramètres expérimentaux que notre protocole (séquence PRESS avec TE = 135 ms, TR = 1500 ms). Aucune réduction significative des signaux provenant du NAA et de la Cr n'a pu être mesurée mais une réduction stable de 14% du signal de la Cho a été observée 5 à 10 minutes après l'injection de Magnevist™. Cette réduction du signal de la Cho est associée à l'interaction entre l'agent de contraste et la Cho extracellulaire présente après la rupture de la barrière hémato-encéphalique induite par la tumeur. Dans une autre étude plus récente portant aussi sur les tumeurs cérébrales, on ne note aucun effet induit par le Magnevist™ sur l'intensité des signaux provenant du NAA, de la Cr ou de la Cho (Smith *et al.*, 2000). Dans le cadre de notre étude, il est donc peu probable que les signaux provenant du NAA, de la Cr et du Lac soient affectés par la présence résiduelle de l'agent de contraste étant donné qu'ils sont principalement retrouvés dans le milieu intracellulaire. L'intensité du signal non supprimé de l'eau, utilisé comme dénominateur des rapports de métabolites, sera affecté de la même façon par la présence de Magnevist™ dans la lésion et dans la zone controlatérale saine, ce qui n'affecte donc pas la validité de ces rapports. Il est possible que le signal provenant de la Cho soit légèrement affecté par le Magnevist™ à une semaine post-symptômes car c'est en moyenne après cette période qu'il y a rupture de la membrane hémato-encéphalique (Belayev *et al.*, 1996). Cependant, la réduction de signal observée au niveau de la Cho à cette période est plus grande que l'effet possible de l'agent de contraste, qui ne devrait pas dépasser 10% correspondant à l'erreur sur la technique (Figure 3.1A) (Labelle *et al.*, 2001). De plus, nos résultats sont en accord avec des travaux préalablement publiés où une réduction de la Cho a

été observée sans utilisation d'agent de contraste (Graham *et al.*, 1992; Saunders *et al.*, 1997).

4.1.5 Mesure de la pénombre

De façon générale, aucune différence de volume n'a pu être observée entre les lésions visibles en IPD et celles visibles en IP en phase aiguë même si on a rapporté que cette méthode d'analyse a su montrer des différences reproductibles, même à faible dose d'agent de contraste (Moody *et al.*, 2000). Pour déterminer la localisation du voxel de pénombre, une région adjacente au NN visible en IPD et ayant la même source vasculaire a été utilisée. L'absence de différence entre les volumes mesurés en IPD et ceux mesurés en IP n'est pas une situation rare lorsque les examens sont effectués plus de 12 heures après le déclenchement des symptômes comme ce fut le cas pour la majorité des cas de cette étude.

4.1.6 Effet de l'eau sur les mesures de SRM

En moyenne, les rapports de métabolites dans la lésion ischémique et la zone de pénombre sont plus petits à une semaine post-symptômes qu'à moins de 24 heures (Figures 3.1C et 3.2C). Ceci peut être expliqué, au moins en partie, par le fait que l'œdème est maximal à cette période et que nos rapports sont basés sur le signal de l'eau contenue dans cette région. Une augmentation de 14% du contenu en eau a été rapporté au niveau des lésions ischémiques cérébrales 4 à 7 jours après le

déclenchement des symptômes (Gideon *et al.*, 1999). Cette augmentation de la concentration de l'eau peut mener à une réduction de la quantification des métabolites de l'ordre de 12%. Cependant, il est rapporté qu'aucune modification significative de la concentration de l'eau n'a pu être mesurée dans les 3 premiers jours suivant l'atteinte ischémique (Gideon *et al.*, 1999).

4.1.7 SRM des ACV lacunaires

Les ACV lacunaires de petites tailles n'ont pas constitué le sujet de plusieurs études de résonance magnétique surtout parce que ce type de lésion est généralement plus petit que le voxel de 8 cm^3 généralement utilisé en SRM. Selon nos recherches, deux équipes ont publié des résultats de résonance magnétique sur les ACV sous-corticaux (Graham *et al.*, 1992; Lai *et al.*, 1995) et chacune de ces études n'est basée que sur quatre patients. Même si les atteintes sous-corticales et corticales sont similaires dans leur effet pathologique au niveau du tissu cérébral, l'existence d'une pénombre ischémique entourant les atteintes sous-corticales n'a jamais été démontrée. Le Tableau IV montre les données obtenues chez sept patients atteints d'un ACV lacunaire dont le volume de la lésion, mesuré sur les images de diffusion ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$), est inférieur à 8 cm^3 . En supposant que la réduction du signal du NAA observée dans l'ensemble du voxel de 8 cm^3 ne peut provenir que de la lésion ischémique, il est possible d'établir un facteur de correction permettant d'évaluer la perte de signal du NAA dans le volume de la lésion. Pour quatre des sept cas, le calcul donne une réduction de signal du NAA plus grande que 100%, ce qui est

impossible (Tableau IV). En comparaison, la réduction moyenne du NAA dans les ACV corticaux est de 59%. Les données des ACV sous-corticaux suggèrent donc que la réduction du NAA observée dans le voxel de 8 cm³ n'est pas seulement due au volume observé en IPD mais aussi à du tissu environnant qui n'est pas hyperintense en IPD mais quand même affecté par l'ischémie, ce qui correspond au concept de la pénombre (Labelle *et al.*, 2000; Labelle *et al.*, 2001).

Tableau IV. Réduction corrigée du NAA pour le volume de lésion observable en IPD

Patient	Volume de lésion (cc)	Réduction du NAA dans le voxel (%)	Facteur de correction dans la lésion (%)*	Réduction corrigée du NAA (%)
1	5,8	32	1,37	44
2	1,6	21	5,16	109
3	0,95	26	8,42	220
4	5,7	40	1,41	57
5	0,61	16	13,1	209
6	1,8	19	4,57	85
7	1,9	28	4,23	119
ACV remplissant le voxel ≥ 8				
		59	1	59

*Supposant une réduction du NAA dans la lésion seulement.

4.2 Protocole de la MA

4.2.1 Paramètres d'acquisition

Les paramètres d'acquisition utilisés pour ce protocole ont été choisis afin d'obtenir un maximum de spectres dans un délai raisonnable pour le patient. L'objectif était d'obtenir six spectres dans un délai maximal d'expérience d'une heure. La séquence d'impulsions de type PRESS a été choisie ici aussi pour sa meilleure résolution des principaux signaux. Cette séquence a été optimisée avec un TE de 50 ms, un TR de 1200 ms et un nombre d'acquisition de 64 permettant ainsi l'obtention d'un spectre en moins de deux minutes. Techniquement, les six spectres pouvaient être acquis en moins de 15 minutes mais comme certaines zones d'intérêt étaient situées au niveau du cortex (cortex pariéto-temporal et cortex frontal), une contamination des spectres par les lipides du crâne pouvait survenir. Cette contamination rendant la quantification des métabolites difficiles, du temps était prévu pour reprendre ces spectres le cas échéant. Ces paramètres d'acquisition permettaient donc d'obtenir les images de localisation et les six spectres non contaminés en moins d'une heure (Chantal *et al.*, 2001).

Une valeur de TE inférieure à 50 ms aurait été optimale pour la quantification du mI mais la séquence PRESS n'est pas optimisée pour atteindre de si courts TE en raison du temps requis pour l'application des trois impulsions (90°, 180° et 180°) qui forment cette séquence. Nos expériences préliminaires nous ont permis de

déterminer qu'un TE de 50 ms était le TE minimal à utiliser dans ce protocole pour obtenir des spectres de qualité adéquate permettant la quantification du mI.

Au niveau du CPT et du CF, les dimensions des voxels diffèrent des dimensions habituelles de $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$. Les dimensions ont été choisies afin de maximiser leur contenu en matière grise et d'optimiser leur localisation en fonction des zones potentiellement atteintes par la MA. Sachant que l'épaisseur moyenne du cortex cérébral est de 0,5 à 1,0 cm, un voxel de forme rectangulaire d'une épaisseur de 1,0 cm a été choisi tel que démontré dans la figure 2.2. La hauteur et la largeur du voxel ont été ajustées afin d'obtenir un volume d'acquisition de $7\text{-}8 \text{ cm}^3$ permettant ainsi l'obtention de rapports signal/bruit similaires dans l'ensemble des spectres (Chantal *et al.*, 2001).

4.2.2 Données SRM

Le rapport NAA/H₂O est significativement réduit au niveau du LTI gauche chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Tableau III). Dans les autres régions, ce même rapport montre une baisse non significative (LTI droit et CF gauche) ou aucune différence par rapport aux sujets contrôles. Ces observations sont en accord avec celles rapportées dans la littérature où le signal du NAA est affecté à la baisse ou n'est pas affecté du tout selon la région anatomique choisie (Kantarci *et al.*, 2000; Parnetti *et al.*, 1997; Stoppe *et al.*, 2000; Tedeschi *et al.*, 1996; MacKay *et al.*, 1996; Rose *et al.*, 1999; Jessen *et al.*, 2000). Au niveau des lobes temporaux ou

de la région des hippocampes, des baisses des rapports NAA/Cr (Kantarci *et al.*, 2000; Jessen *et al.*, 2000; Tedeschi *et al.*, 1996), NAA/Cho (MacKay *et al.*, 1996) et de la quantification absolue du NAA (Schuff *et al.*, 1998) ont été rapportées. L'absence de modification de signal du NAA est généralement rapportée au sein de la matière blanche (Kantarci *et al.*, 2000; Jessen *et al.*, 2000; Pfefferbaum *et al.*, 1999). Les régions anatomiques étudiées dans notre protocole sont surtout constituées de matière grise et au moins trois régions n'ont pas montré de modification de signal du NAA (Tableau III). Aucune étude n'a rapporté de différences induites par la MA au niveau du signal du NAA entre les deux hémisphères cérébraux.

La hausse du signal provenant du mI a été rapportée comme étant une caractéristique typique de la MA et a été observée dans plusieurs zones cérébrales (Parnetti *et al.*, 1996; Parnetti *et al.*, 1997; Salvan *et al.*, 1998; Rose *et al.*, 1999; Kantarci *et al.*, 2000). Nos résultats montrent une hausse significative du rapport mI/H₂O au niveau des CPT gauche et droit chez les patients atteints de la MA (Tableau III). Des hausses du rapport mI/H₂O ont aussi été observées dans les autres régions étudiées mais sans atteindre le seuil statistique significatif.

Les rapports Cho/H₂O sont significativement plus faibles au niveau des LTI gauche et droit des patients atteints de la maladie d'Alzheimer mais aucune tendance à la baisse n'a été observée dans les autres régions (Tableau III). Les modifications de signal provenant de la Cho dans le contexte de la MA sont très variables dans la

littérature. Des études ont montré une hausse, une baisse ou aucune modification de la Cho chez les patients atteints de la MA (Parnetti *et al.*, 1996; Kantarci *et al.*, 2000; Heun *et al.*, 1997; Rose *et al.*, 1999; Schuff *et al.*, 1998; Jessen *et al.*, 2000). Tel qu'observé dans notre étude, une baisse de la Cho, évaluée par le rapport Cho/Cr, a été mesurée dans le LTI (Jessen *et al.*, 2000). Le signal de la Cho comprend plusieurs molécules qui sont, pour la plupart, associées au métabolisme et à la structure des membranes cellulaires (Boulanger *et al.*, 2000). Les atteintes des membranes peuvent mener à une augmentation de signal si la mobilité des molécules ou leur concentration est augmentée (ex.: cancer) ou à une réduction de signal si la mobilité des molécules est réduite ou si le nombre de molécules impliquées dans le signal est en baisse (ex.: atrophie). Aucune étude n'a démontré de valeur diagnostique pour les modifications du signal de la Cho dans le contexte de la maladie d'Alzheimer.

Dans quelques études, la concentration de la Cr a été mesurée et n'a pas montré de modification significative à la hausse ou à la baisse (Parnetti *et al.*, 1996; Heun *et al.*, 1997; Schuff *et al.*, 1998; Pfefferbaum *et al.*, 1999; Rose *et al.*, 1999; Stoppe *et al.*, 2000). Notre étude ne montre aucune modification significative du rapport Cr/H₂O sauf au niveau du CPT gauche (Tableau III) (Chantal *et al.*, 2001). Cette région du cerveau n'a pas été étudiée auparavant dans le contexte de la MA mais la validité de cette baisse de signal demeure incertaine étant donné les nombreux résultats déjà publiés ne montrant aucune variation et nos observations du ratio Cr/H₂O dans les autres régions qui sont toutes conformes aux études antérieures.

4.2.3 Corrélations entre données de SRM et pointages aux tests cognitifs

Une corrélation a pu être établie, à l'aide du coefficient de corrélation de Pearson, entre le rapport NAA/H₂O du voxel provenant du LTI gauche et les pointages aux tests d'apprentissage et de rappel de mots du CVLT (Figure 3.5A). Ce résultat est en accord avec la localisation des fonctions de la mémoire verbale qui sont propres à la partie interne du lobe temporal de l'hémisphère gauche. L'augmentation du rapport mI/H₂O au niveau du CPT gauche est corrélée négativement avec les pointages au test BNT, ce qui démontre l'atteinte des performances du langage chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Figure 3.5B). Cette corrélation est en accord avec le principe de latéralisation des fonctions du langage au niveau des CPT. Les atteintes visuo-constructives, mesurées par les tests de Figure de Rey et de *Block Design*, sont corrélées avec la hausse du rapport mI/H₂O au niveau du CPT droit en accord avec les fonctions neuropsychologiques de cette région cérébrale (Figure 3.5C). Aucune corrélation n'a pu être établie entre les fonctions exécutives et les rapports de métabolites des cortex frontaux. Ceci peut s'expliquer par le fait que les modifications biochimiques au sein des lobes frontaux sont probablement trop faibles pour être détectées par SRM chez des patients dont la MA n'est encore qu'au stade léger. Il est aussi possible, cependant, que les tests psychométriques utilisés ne soient pas suffisamment spécifiques aux atteintes des lobes frontaux (Chantal *et al.*, 2001).

Aucune des études publiées jusqu'ici sur la MA n'a examiné les corrélations entre les niveaux de métabolites observables par SRM et les fonctions cognitives spécifiques d'une région cérébrale. Dans l'ensemble des études publiées, les pointages globaux du *Mini-Mental State Exam* (MMSE) sont utilisés pour l'analyse d'une région spécifique du cerveau ou des tests cognitifs spécifiques sont corrélés à des données spectroscopiques anatomiquement non précisées (ex.: matière grise). Notre approche plus spécifique, autant du point de vue spectroscopique que neuropsychologique, peut expliquer notre capacité d'établir davantage de corrélation que les équipes ayant publié sur ce sujet jusqu'ici (Chantal *et al.*, 2001).

4.2.4 Modèles pathologiques de la MA

De récentes données suggèrent que les premières modifications pathologiques induites par la MA impliquent une augmentation du mI qui est suivie d'une baisse du NAA et d'une augmentation de la Cho plus tard dans le développement de la maladie (Kantarci *et al.*, 2000). Une hypothèse similaire a aussi été suggérée pour le syndrome de Down, une atteinte neurochimique progressive où une augmentation du mI se manifeste avant une baisse du NAA, suggérant un patron similaire d'évolution pathologique pour les deux maladies (Shonk et Ross, 1995). Nos données supportent ces théories car les baisses du NAA et de la Cho jumelées à une hausse du mI (non significative) ont été mesurées au niveau des LTI qui sont reconnus comme étant affectées précocement dans le développement de la MA (Tableau III). Ces résultats semblent suggérer que ces régions sont affectées à un niveau tel que l'augmentation

initiale du mI n'est plus un marqueur de la maladie et qu'un processus pathologique causé par la MA est désormais bien établi. De plus, une augmentation significative du mI, sans modifications significatives du NAA ou de la Cho, est observée au niveau des CPT. Ceci est en accord avec le modèle pathophysiologique de Braak et Braak qui suggère une atteinte initiale des LTI suivie d'une migration des lésions vers les niveaux corticaux supérieurs (Braak et Braak, 1995; Braak et Braak, 1996). En accord avec ce modèle, les études de SRM suggèrent un développement séquentiel des modifications biochimiques dans le contexte de la MA, débutant par une hausse du mI suivie d'une baisse du NAA et de la Cho (Shonk et Ross, 1995; Ross *et al.*, 1998). De nouvelles études seront nécessaires afin de déterminer si des modifications des signaux du NAA et de la Cho seront observées, après une hausse du mI, au niveau des régions corticales chez les patients montrant des signes plus avancés de la MA.

4.2.5 Données de SRM et modèles pathologiques

Le patron des atteintes observables par SRM, compatible avec le modèle de Braak et Braak, est aussi en accord avec la progression des atteintes cognitives et reflète un processus graduel de dégénérescence cérébrale. L'observation de déficits de la mémoire épisodique (la capacité d'acquérir et de retenir de nouvelles informations associée aux structures des LTI) est généralement le premier symptôme clinique de la MA. La corrélation observée entre la baisse du rapport NAA/H₂O du LTI gauche et les déficits de la mémoire verbale (Figure 3.5A) chez les patients

atteints de la MA supporte le rôle joué par les LTI dans le fonctionnement de la mémoire épisodique. De plus, étant donné que le NAA est un marqueur neuronal, nos résultats suggèrent l'existence d'une corrélation entre les atteintes de la mémoire et les dommages neuronaux au sein du LTI gauche chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Cette observation est en accord avec les corrélations déjà rapportées entre les atteintes de la mémoire et le décompte des plaques neurofibrillaires (Nagy *et al.*, 1996) et l'atrophie des hippocampes, mesurée par IRM volumétrique, chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Petersen *et al.*, 2000).

Les fonctions des zones corticales supérieures comme le langage et les fonctions visuo-constructives ou exécutives sont affectées plus tard dans l'évolution de la MA et sont associées à la dégradation du cortex associatif. Selon nos résultats, l'intégrité des neurones semble maintenue dans les zones associatives étant donné l'absence de modification de signal du NAA au niveau du CF droit et des deux CPT. Cependant, la hausse significative du rapport mI/H₂O dans les CPT gauche et droit corrèle inversement avec la performance du langage et les capacités visuo-constructives respectivement, ce qui est en accord avec les premiers stades de la maladie. Dans le modèle pathologique de Braak et Braak, les stades d'atteintes néocorticales (stades V et VI), qui conventionnellement correspondent aux critères neuropathologiques observés pour le diagnostic clinique de la MA, montrent une destruction sévère des zones associatives du cortex tandis que les stades limbiques (stades III et IV) montrent une destruction légère de ces régions jumelée à l'absence

d'atrophie macroscopiquement détectable. Étant donné que les fonctions cognitives sont altérées, tel que suggéré par la hausse des rapports mI/H₂O (Figures 3.5B et 3.5C), et puisque la maladie n'est encore qu'à un stade précoce, tel que suggéré par les pointages relativement élevés au MMSE (Tableau II), il semble que l'atteinte de nos patients correspond au stade clinique naissant de la MA associé à de faibles atteintes des cortex associatifs. Il est rapporté que les patients atteints des premiers stades de la MA montrent des patrons hétérogènes d'atteintes cognitives avec de fortes distinctions inter-individuelles au niveau des capacités du langage et des fonctions visuo-constructives ou exécutives (Haxby, 1990). Cette variabilité des atteintes cognitives entre les patients a tendance à se réduire avec l'évolution de la maladie. Nos corrélations entre les niveaux de métabolites et les tests neuropsychologiques renforcent l'hypothèse suggérant que la hausse du mI serait un marqueur des premiers stades de développement de la MA précédant l'atteinte neuronale confirmée par la baisse du NAA (Kantarci *et al.*, 2000).

Chapitre V: Conclusion

5.1 Protocole ACV

Les résultats du protocole ACV ont permis la comparaison des profils métaboliques de même que les coefficients apparents de diffusion au niveau des atteintes corticales et sous-corticales. Des différences métaboliques ont été démontrées entre ces deux types d'atteintes et l'existence d'une pénombre ischémique entourant les lésions lacunaires est démontrée. Les études comprenant davantage de patients pourront apporter de meilleures caractérisations des observations rapportées dans notre protocole. L'application clinique de routine de tels examens, surtout en phase aiguë, reste cependant à évaluer puisque le temps minimal pour effectuer toutes ces séquences d'IRM et de SRM est relativement long (au moins une heure). Pour ce type d'atteintes, il est nécessaire que l'administration rapide des soins et des traitements pharmacologiques soit prioritaire afin de limiter le déficit neurologique clinique induit par l'ischémie. L'apport bénéfique au plan clinique d'un tel protocole demeure à évaluer mais son apport au niveau de la caractérisation biochimique et non invasive des lésions ischémiques a clairement été établi.

5.2 Protocole de la MA

Les résultats du protocole de la MA montrent l'existence de corrélations entre les données spectroscopiques et les pointages de tests cognitifs spécifiques pour des régions anatomiques associées au développement de la MA. L'utilisation de tests

cognitifs spécifiques plutôt que des tests globaux de capacité mentale, généralement utilisés dans ce type d'étude, apporte une caractérisation beaucoup plus spécifique des atteintes fonctionnelles cérébrales impliquées dans la MA. Nos données, basées sur des régions anatomiques relativement précises supportent le modèle de progression de la MA allant des régions temporales médianes pour ensuite migrer vers les régions corticales supérieures selon le temps de développement de la maladie. De plus, nos observations spectroscopiques et les corrélations établies entre les métabolites et les pointages aux tests cognitifs sont conformes avec la latéralisation des fonctions cérébrales. Des protocoles similaires, portant sur des patients montrant des signes plus avancés de la MA, pourront apporter davantage de support aux conclusions tirées de notre étude.

5.3 Perspectives

La SRM clinique est une méthode d'investigation encore dédiée principalement aux activités de recherche. Son application de routine en sciences cliniques est surtout limitée par le manque d'automatisme au niveau des protocoles techniques et des outils d'interprétation. Peu de personnes-ressources (cliniciens, technologues, etc....) ont reçu une formation permettant l'acquisition et l'interprétation de données de SRM. Cependant, nos travaux montrent clairement le potentiel de cet outil à des fins cliniques et il est clair que l'approche non invasive de la résonance magnétique, autant au niveau de l'imagerie que de la spectroscopie, demeure un avantage considérable d'un point de vue clinique.

Certaines limitations sont quand même importantes à considérer. Le temps requis pour effectuer les examens d'imagerie et de spectroscopie est relativement long. Cette limitation est particulièrement sérieuse dans le contexte d'atteintes en phase aiguë, tel l'ACV ischémique, où le temps entre le déclenchement des symptômes et l'administration des soins doit être des plus rapides. Est-ce favorable d'obtenir un profil métabolique précis si le temps nécessaire à l'obtention de ce profil augmente le risque de complications chez le patient? Est-ce que les données de SRM ont le pouvoir d'orienter le clinicien vers une meilleure approche thérapeutique? Ces questions font l'objet de débats et méritent d'être approfondies à l'aide d'études similaires à celles rapportées dans cette thèse, tenant compte des considérations éthiques et des bénéfices à long terme pour le patient.

Bibliographie et références

American Psychiatric Association, *DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4^e édition, Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.

Ammann, H., Boulanger, Y., Legault, P., Vinay, P., *An incubation system for the NMR study of kidney tubules*, Magn. Reson. Med., (1989), **12**, 339-347.

Arnold, J.T., Dharmatti, S.S., Packard, M.E., *Chemical effects on nuclear induction signals from organic compounds*, J. Chem. Phys., (1951), **19**, 507-512.

Astrup, J., Siesjö, B.K., Symon, L., *Thresholds in cerebral ischemia: the ischemic penumbra*, Stroke, (1981), **12**, 723-725.

Baird, A.E., Benfield, A., Schlaug, G., Siewert, B., Lovblad, K.O., Edelman, R.R., Warach, S., *Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging*, Ann. Neurol., (1997), **41**, 581-589.

Baird, A.E., Warach, S., *Magnetic resonance imaging of acute stroke*, J. Cereb. Blood Flow Metab., (1998), **18**, 583-609.

Bamford, J., Sandercock, P., Jones, L., Warlow, C., *The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire community stroke project*, Stroke, (1987), **18**, 545-551.

Barber, P.A., Darby, D.G., Desmond, P.M., Yang, Q., Gerraty, R.P., Jolley, D., Donnan, G.A., Tress, B.M., Davis, S.M., *Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI*, Neurology, (1998), **51**, 418-426.

Barker, P.B., Gillard, J.H., van Zijl, P., Soher, B.J., Hanley, D.F., Agildere, A.M., Oppenheimer, S.M., Bryan, R.N., *Acute stroke: evaluation with proton MR spectroscopic imaging*, Radiology, (1994), **192**, 723-732.

Becker, E.D., *A brief history of nuclear magnetic resonance*, Anal. Chem., (1993), **65**, 295A-302A.

Belayev, L., Busto, R., Zhao, W., Ginsberg, M.D., *Quantitative evaluation of blood-brain barrier permeability following middle cerebral artery occlusion in rats*, Brain Res., (1996), **739**, 88-96.

Belliveau, J.W., Rosen, B.R., Kantor, H.L., *Functional cerebral imaging by susceptibility-contrast NMR*, Magn. Reson. Med., (1990), **14**, 538-546.

Benton, A.L., Hamsher, K.S., *Multilingual Aphasia Examination*, Iowa City: AJA Associates, 1989.

Benveniste, H., Hedlund, L.W., Johnson, G.A., *Mechanism of detection of acute cerebral ischemia in rats by diffusion-weighted magnetic resonance microscopy*, *Stroke*, (1992), **23**, 746-754.

Betz, A.L., Ennis, S.R., Schielke, G.P., *Blood-brain barrier sodium transport limits development of brain edema during partial ischemia in gerbils*, *Stroke*, (1989), **20**, 1253-1259.

Betz, A.L., Keep, R.F., Beer, M.E., Ren, X.-D., *Blood-brain barrier permeability and brain content of sodium, potassium and chloride during focal ischemia*, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, (1994), **14**, 29-37.

Betz, A.L., Goldstein, G.W., Katzman, R., *Blood-brain-cerebrospinal fluid barriers*. Siegel, G.L., Agranoff, B., Albert, R.W., Molinoff, P., éditeurs, *Basic neurochemistry* 5th ed., New York: Raven, 1994.

Bloch, F., Hansen, W.W., Packard, M., *Nuclear induction*, *Phys. Rev.*, (1946), **69**, 127-132.

Bottomley, P.A., *Spatial localization in NMR-spectroscopy in vivo*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, (1987), **508**, 333-348.

Bottomley, P.A., Kogure, K., Namon, R., Alonso, O.F., *Cerebral energy metabolism in rats studied by phosphorus nuclear magnetic resonance using surface coils*, *Magn. Reson. Imaging*, (1982), **1**, 81-85.

Boulanger, Y., Vinay, P., *Nuclear magnetic resonance of sodium in biological tissues*, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, (1989), **67**, 820-828.

Boulanger, Y., Labelle, M., Khiat, A., *Role of phospholipase A₂ on the variations of the choline signal intensity observed by ¹H magnetic resonance spectroscopy in brain diseases*, *Brain Res. Rev.*, (2000), **33**, 380-389.

Braak, H., Braak, E., *Neuropathological staging of Alzheimer-related changes*, *Acta Neuropathol. (Berl.)*, (1991), **82**, 239-259.

Braak, H., Braak, E., *Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes*, *Neurobiol. Aging*, (1995), **16**, 271-284.

Braak, H., Braak, E., *Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease*, *Acta Neurol. Scand.*, (1996), **Suppl. 165**, 3-12.

Brown, T.R., Kincaid, B.M., Ugurbil, K., *NMR chemical shift imaging in three dimensions*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1982), **79**, 3523-3526.

Bushong, S.C., *Magnetic resonance imaging: physical and biological principles*, St-Louis: C.V. Mosby Co., 1988.

Busza, A.L., Allen, K.L., King, M.D., *Diffusion-weighted imaging studies of cerebral ischemia in gerbils*, Stroke, (1992), **23**, 1602-1612.

Buxton, R.B., Siewert, B., Warach, S., Edelman, R.R., *A quantitative model for EPICSTAR perfusion imaging*, Proceedings of the Society of Magnetic Resonance, (1995), 132.

Cataldo, A.M., Broadwell, R.D., *Cytochemical identification of cerebral glycogen and glucose-6-phosphatase activity under normal and experimental conditions. Neurons and glia*, Electron Microscop. Tech., (1986), **3**, 413-437.

Chantal, S., Labelle, M., Bouchard, R.W., Braun, C.M.J., Boulanger, Y., *Correlation of regional ¹H MRS metabolic changes with cognitive deficits in mild Alzheimer's disease*, Arch. Neurol., article sous presse.

Chui, H.C., *Dementia. A review emphasizing clinico-pathologic correlation and brain-behavior relationships*, Arch. Neurol., (1989), **46**, 806-814.

Clore, G.M., Gronenborn, A.M., *Two-, three-, and four-dimensional NMR methods for obtaining larger and more precise three-dimensional structures of proteins in solution*, Annu. Rev. Biophys. Biophys. Chem., (1991), **20**, 29-63.

Clore, G.M., Gronenborn, A.M., *Structures of larger proteins in solution: three- and four-dimensional heteronuclear NMR spectroscopy*, Science, (1991a), **252**, 1390-1399.

Croll, S.D., Wiegand, S.J., *Vascular growth factors in cerebral ischemia*, Mol. Neurobiol., (2001), **23**, 121-135.

Damadian, R., *Tumor detection by nuclear magnetic resonance*, Science, (1971), **171**, 1151-1153.

de Beer, R., van Ormondt, D., *Analysis of NMR data using time domain fitting procedure*. Diehl, P., Fluck, E., Gunther, H., Kosfeld, R., Seelig, J., Rudin, M., éditeurs, NMR basic principles and progress, Berlin: Springer-Verlag, 1992.

Delacourte, A., David, J.P., Sergeant, N., Buee, L., Wattez, A., Vermersch, P., Ghazali, F., Fallet-Bianco, C., Pasquier, F., Lebert, F., Petit, H., Di Menza, C., *The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease*, Neurology, (1999), **52**, 1158-1165.

Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E., Ober, B.A., *California Verbal Learning Test: adult version*, San Antonio: The Psychological Corporation, 1987.

Dietrich, W.D., Busto, R., Halley, M., Valdes, I., *The importance of brain temperature in alterations of the blood-brain barrier following cerebral ischemia*, J. Neuropathol. Exp. Neurol., (1990), **49**, 486-497.

Evelhoch, J.L., *In vivo ¹⁹F nuclear magnetic resonance spectroscopy: a potential monitor of 5-fluorouracil pharmacokinetics and metabolism*, Invest. New Drugs, (1989), **7**, 5-12.

Federico, F., Simone, I.L., Conte, C., Lucivero, V., Giannini, P., Liguori, M., Picciola, E., Tortorella, C., *Prognostic significance of metabolic changes detected by proton magnetic resonance spectroscopy in ischaemic stroke*, J. Neurol., (1996), **243**, 241-247.

Federico, F., Simone, I.L., Lucivero, V., Giannini, P., Laddomada, G., Mezzapesa, D.M., Tortorella, C., *Prognostic value of proton magnetic resonance spectroscopy in ischemic stroke*, Arch. Neurol., (1998), **55**, 489-494.

Fisher, M., Albers, G.W., *Applications of diffusion-perfusion magnetic resonance imaging in acute ischemic stroke*, Neurology, (1999), **52**, 1750-1756.

Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., *"Mini-Mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*, J. Psychiatr. Res., (1975), **12**, 189-198.

Fondation des maladies du cœur du Canada, *STEP – Le traitement des accidents vasculaires cérébraux: un programme d'éducation*, Ottawa: Fondation des maladies du cœur du Canada, 1999a.

Fondation des maladies du cœur du Canada, *Le nouveau visage des maladies cardiovasculaires et des accidents vasculaires cérébraux au Canada 2000*, Ottawa: Fondation des maladies du cœur du Canada, 1999b.

Ford, C.C., Griffey, R.H., Matwiyoff, N.A., Rosenberg, G.A., *Multivoxel H1-MRS of stroke*, Neurology, (1992), **42**, 1408-1412.

Frahm, J., Merboldt, K.D., Hänicke, W., *Localized proton spectroscopy using stimulated echoes*, J. Magn. Reson., (1987), **72**, 502-508.

Garcia, J.H., Liu, K.-F., Ho, K.-L., *Neuronal necrosis after middle cerebral artery occlusion in Wistar rats progresses at different time intervals in the caudoputamen and the cortex*, Stroke, (1995), **26**, 636-643.

Gideon, P., Henriksen, O., Sperling, B., Christiansen, P., Olsen, T.S., Jorgensen, H.S., Arlien-Søborg, P., *Early time course of N-acetyl-aspartate, creatine and phosphocreatine and compounds containing choline in the brain after acute stroke. A proton magnetic resonance spectroscopy study*, *Stroke*, (1992), **23**, 1566-1572.

Gideon, P., Sperling, B., Arlien-Søborg, P., Olsen, T.S., Henriksen, O., *Long-term follow-up of cerebral infarction patients with proton magnetic resonance spectroscopy*, *Stroke*, (1994), **25**, 967-973.

Gideon, P., Rosenbaum, S., Sperling, B., Petersen, P., *MR-visible brain water content in human acute stroke*, *Magn. Reson. Imaging*, (1999), **17**, 301-304.

Gillard, J.H., Barker, P.B., van Zijl, P.C.M., Bryan, R.N., Oppenheimer, S.M., *Proton MR spectroscopy in acute middle cerebral artery stroke*, *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, (1996), **17**, 873-886.

Ginsberg, M.D., Bogousslavsky, J., *Cerebrovascular disease: pathophysiology, diagnosis, and management vol. 1*, Malden: Blackwell Science, 1998.

Graf, R., Kataoka, K., Wakayama, A., Rosner, G., Hayakawa, T., Heiss, W.D., *Functional impairment due to white matter ischemia after middle cerebral artery occlusion in cats*, *Stroke*, (1990), **21**, 923-928.

Graham, G.D., Blamire, A.M., Howseman, A.M., Rothman, D.L., Fayad, P.B., Brass, L.M., Petroff, O.A., Shulman, R.G., Prichard, J.W., *Proton magnetic resonance spectroscopy of cerebral lactate and other metabolites in stroke patients*, *Stroke*, (1992), **23**, 333-340.

Graham, G.D., Kalvach, P., Blamire, A.M., Brass, L.M., Fayad, P.B., Prichard, J.W., *Clinical correlates of proton magnetic resonance spectroscopy findings after acute cerebral infarction*, *Stroke*, (1995), **26**, 225-229.

Groupe de travail de l'Étude sur la santé et le vieillissement au Canada, *Méthodes d'étude et prévalence de la démence*, *Journal de l'Association médicale canadienne*, (1994), **150**, 899-913.

Groupe de travail de l'Étude sur la santé et le vieillissement au Canada, *The incidence of dementia in Canada*, *Neurology*, (2000), **55**, 66-73.

Hachinski, V.C., Hiff, L.D., Zilkha, E., Du Boulay, G.H., McAllister, V.L., Marshall, J., Russell, R.W., Symon, L., *Cerebral blood flow in dementia*, *Arch. Neurol.*, (1975), **32**, 632-637.

Hassel, B., Iversen, E.G., Fonnum, F., *Neurotoxicity of albumin in vivo*, *Neurosci. Lett.*, (1994), **167**, 29-32.

Haxby, J.V., *Cognitive deficits and local metabolic changes in dementia of the Alzheimer type*, Rapoport, S.I., Petit, H., Leys, D., Christen, Y., éditeurs, Imaging, cerebral tomography and Alzheimer's disease, Berlin: Springer-Verlag, 1990.

Haxby, J.V., Duara, R., Grady, C.L., Cutler, N.R., Rapoport, S.I., *Relations between neuropsychological and cerebral metabolic asymmetries in early Alzheimer's disease*, J. Cereb. Blood Flow Metab., (1985), **5**, 193-200.

Haxby, J.V., Grady, C.L., Koss, E., Horwitz, B., Schapiro, M., Friedland, R.P., Rapoport, S.I., *Heterogeneous anterior-posterior metabolic patterns in dementia of the Alzheimer type*, Neurology, (1988), **38**, 1853-1863.

Helpern, J.A., Dereski, M.O., Knight, R.A., *Histopathological correlations of nuclear magnetic resonance imaging parameters in experimental cerebral ischemia*, Magn. Reson. Imaging, (1993), **11**, 241-246.

Heun, R., Schlegel, S., Graf-Morgenstern, M., Tintera, J., Gawehn, J., Stoeter, P., *Proton magnetic resonance spectroscopy in dementia of Alzheimer type*, Int. J. Geriatr. Psychiatry, (1997), **12**, 349-358.

Hoen-Berlage, M., Norris, D.G., Kohno, K., Mies, G., Leibfritz, D., Hossmann, K.-A., *Evolution of regional changes in apparent diffusion coefficient during focal ischemia of rat brain: the relationship of quantitative diffusion NMR imaging to reduction of cerebral blood flow and metabolic disturbances*, J. Cereb. Blood Flow Metab., (1995), **15**, 1002-1011.

Hom, S., Egleton, R.D., Huber, J.D., Davis, T.P., *Effect of reduced flow on blood-brain barrier transport systems*, Brain Res., (2001), **890**, 38-48.

Hossmann, K.A., *Viability thresholds and penumbra of focal ischemia*, Ann. Neurol., (1994), **36**, 557-565.

Hossmann, K.A., Fisher, M., Bockhorst, K., Hoehn-Berlage, M., *NMR imaging of the apparent diffusion coefficient (ADC) for the evaluation of metabolic suppression and recovery after prolonged cerebral ischemia*, J. Cereb. Blood Flow Metab., (1994), **14**, 723-731.

Hoult, D.I., Busby, S.J.W., Gadian, D.G., Radda, G.K., Richards, R.E., Seeley, P.J., *Observation of tissue metabolites using ^{31}P nuclear magnetic resonance*, Nature, (1974), **252**, 285-287.

Hugg, J.W., Duijn, J.H., Matson, G.B., Maudsley, A.A., Tsuruda, J.S., Gelinas, D.F., Weiner, M.W., *Elevated lactate and alkalosis in chronic human brain infarction observed by ^1H and ^{31}P MR spectroscopic imaging*, J. Cereb. Blood Flow Metab., (1992), **12**, 734-744.

Ibrahim, M.Z., *Glycogen and its related enzymes of metabolism in the central nervous system*, Adv. Anat. Cell Biol., (1975), **52**, 3-89.

Ikura, M., Kay, L.E., Bax, A., *A novel approach for sequential assignment of ^1H , ^{13}C , and ^{15}N spectra of proteins: heteronuclear triple-resonance three-dimensional NMR spectroscopy. Application to calmodulin*, Biochemistry, (1990), **29**, 4659-4667.

Jack, C.R. Jr, Petersen, R.C., Xu, Y.C., Waring, S.C., O'Brien, P.C., Tangalos, E.G., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Kokmen, E., *Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease*, Neurology, (1997), **49**, 786-794.

Jessen, F., Block, W., Träber, F., Keller, E., Flacke, S., Papassotiropoulos, A., Lamerichs, R., Heun, R., Schild, H.H., *Proton MR spectroscopy detects a relative decrease of N-acetylaspartate in the medial temporal lobe of patients with AD*, Neurology, (2000), **55**, 684-688.

Johnson, K.A., Jones, K., Holman, B.L., Becker, J.A., Spiers, P.A., Satlin, A., Albert, M.S., *Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT*, Neurology, (1998), **50**, 1563-1571.

Julin, P., Lindqvist, J., Svensson, L., Slomfa, P., Wahlund, L.O., *MRI-guided SPECT measurements of medial temporal lobe blood flow in Alzheimer's disease*, J. Nucl. Med., (1997), **38**, 914-919.

Kantarci, K., Jack, C.R. Jr, Xu, Y.C., Campeau, N.G., O'Brien, P.C., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Boeve, B.F., Kokmen, E., Tangalos, E.G., Petersen, R.C., *Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease*, Neurology, (2000), **55**, 210-217.

Kaplan, E.F., Goodglass, H., Weintraub, S., *The Boston Naming Test*, 2nd edition, Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.

Kay, L.E., *Pulsed field gradient multi-dimensional NMR methods for the study of protein structure and dynamics in solution*, Prog. Biophys. Mol. Biol., (1995), **63**, 277-299.

Khiat, A., Bard, C., Lacroix, A., Rousseau, J., Boulanger, Y., *Brain metabolic alterations in Cushing's disease as monitored by proton magnetic resonance spectroscopy*, NMR Biomed., (1999), **12**, 357-363.

Klatzo, I., *Neuropathological aspects of brain edema*, J. Neuropathol. Exp. Neurol., (1967), **26**, 1-14.

Kupriyanov, V.V., Xiang, B., Yang, L., Deslauriers, R., *Lithium ion as a probe of Na^+ channel activity in isolated rat hearts: a multinuclear NMR study*, NMR Biomed., (1997), **10**, 271-276.

Labelle, M., Boulanger, Y., *Evidence of metabolic alterations in tissue surrounding DWI hyperintensities using MRS in subcortical acute strokes*, Eighth scientific meeting and exhibition, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, (2000), Denver, USA.

Labelle, M., Khiat, A., Durocher, A., Boulanger, Y., *Comparison of metabolite levels and water diffusion between cortical and subcortical strokes as monitored by MRI and MRS*, *Invest. Radiol.*, (2001), **36**, 155-163.

Lai, M.-L., Hsu, Y.-I., Yu, C.-Y., *Magnetic resonance spectroscopic findings in patients with subcortical ischemic stroke*, *Chin. Med. J. (Taipei)*, (1995), **56**, 31-35.

Lauriero, F., Federico, F., Rubini, G., Conte, C., Simone, I., Inchingolo, V., d'Addabbo, A., *⁹⁹Tcm-HMPAO SPECT and H1-MRS (proton magnetic resonance spectroscopy) in patients with ischaemic cerebral infarction*, *Nucl. Med. Commun.*, (1996), **17**, 140-146.

Lauterbur, P.C., *Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance*, *Nature*, (1973), **242**, 190-195.

Le Bihan, D., Breton, E., Lallemand, D., Grenier, P., Cabanis, E., Laval-Jeantet, M., *MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders*, *Radiology*, (1986), **161**, 401-407.

Le Bihan, D., Delannoy, J., Levin, R.L., *Temperature mapping with MR imaging of molecular diffusion: application to hyperthermia*, *Radiology*, (1989), **171**, 853-857.

Levine, S.R., Helpern, J.A., Welch, K.M.A., Vande Linde, A.M.Q., Sawara, K.L., Brown, E.E., Ramadan, N.M., Deveshwar, R.K., Ordidge, R.J., *Human focal cerebral ischemia: evaluation of brain pH and energy metabolism with P-31 NMR spectroscopy*, *Radiology*, (1992), **185**, 537-544.

Løvblad, K.O., Laubach, H.J., Baird, A.E., Curtin, F., Schlaug, G., Edelman, R.R., Warach, S., *Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke*, *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, (1998), **19**, 1061-1066.

Lyden, P.D., Zweifler, R., Mahdavi, Z., Lonzo, L., *A rapid, reliable, and valid method for measuring infarct and brain compartment volumes from computed tomographic scans*, *Stroke*, (1994), **25**, 2421-2428.

MacKay, S., Ezekiel, F., Di Sclafani, V., Meyerhoff, D.J., Gerson, J., Norman, D., Fein, G., Weiner, M.W., *Alzheimer's disease and subcortical ischemic vascular dementia: Evaluation by combining MR imaging segmentation and H-1 MR spectroscopy imaging*, *Radiology*, (1996), **198**, 537-545.

Marks, M.P., Tong, D.C., Beaulieu, C., Albers, G.W., de Crespigny, A., Moseley, M.E., *Evaluation of early reperfusion and IV tPA therapy using diffusion- and perfusion-weighted MRI*, *Neurology*, (1999), **52**, 1792-1798.

Matsumoto, K., Lo, E.H., Pierce, A.R., Wei, H., Garrido, L., Kowall, N.W., *Role of vasogenic edema and tissue cavitation in ischemic evolution on diffusion-weighted imaging: comparison with multi-parameter MR and immunohistochemistry*, *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, (1995), **16**, 1107-1115.

Maudsley, A.A., Hilal, A.K., Perman, W.H., Simon, H.E., *Spatially resolved high-resolution spectroscopy by "four-dimensional" NMR*, *J. Magn. Reson.*, (1983), **51**, 147-152.

Menon, D.K., Lockwood, G.G., Peden, C.J., Cox, I.J., Sargentoni, J., Bell, J.D., Coutts, G.A., Withwam, J.G., *In vivo fluorine-19 magnetic resonance spectroscopy of cerebral halothane in postoperative patients: preliminary results*, *Magn. Reson. Med.*, (1993), **30**, 680-684.

Menzies, S.A., Betz, A.L., Hoff, J.T., *Contributions of ions and albumin to the formation and resolution of ischemic brain edema*, *J. Neurosurg.*, (1993), **78**, 257-266.

Meyerhoff, D.J., MacKay, S., Constans, J.M., Norman, D., Van Dyke, C., Fein, G., Weiner, M.W., *Axonal injury and membrane alterations in Alzheimer's disease suggested by in vivo proton magnetic resonance spectroscopic imaging*, *Ann. Neurol.*, (1994), **36**, 40-47.

Miller, B.L., Moats, R.A., Shonk, T., Earnst, T., Wooley, S., Ross, B.D., *Alzheimer disease: depiction of increased cerebral myo-inositol with proton MR spectroscopy*, *Radiology*, (1993), **187**, 433-437.

Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K.A., Foster, N.L., Kuhl, D.E., *Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease*, *Ann. Neurol.*, (1997), **42**, 85-94.

Mintorovitch, J., Yang, G.Y., Shinizu, H., Kucharczyk, J., Chan, P.H., Weinstein, P.R., *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of acute focal cerebral ischemia: comparison of signal intensity with changes in brain water and Na^+ , K^+ ATP-ase activity*, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, (1994), **14**, 332-336.

Moody, A.R., Martel, A., Kenton, A., Alder, S., Horsfield, M.A., Delay, G., Morgan, P., *Contrast-reduced imaging of tissue concentration and arterial level (CRITICAL) for assessment of cerebral hemodynamics in acute stroke by magnetic resonance*, *Invest. Radiol.*, (2000), **35**, 401-411.

Moon, R.B., Richards, J.H., *Determination of intracellular pH by ^{31}P magnetic resonance*, J. Biol. Chem., (1973), **248**, 7276-7281.

Moonen, C.T., von Kienlin, M., van Zijl, P.C., Cohen, J., Gillen, J., Daly, P., Wolf, G., *Comparison of single-shot localization methods (STEAM and PRESS) for in vivo proton NMR spectroscopy*, NMR Biomed., (1989), **2**, 201-208.

Morris, J.C., *The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules*, Neurology, (1993), **43**, 2412-2414.

Morris, P.G., *Nuclear magnetic resonance imaging in medicine and biology*, London: Oxford University Press (Clarendon), 1986.

Moseley, M.E., Cohen, Y., Kucharczyk, J., *Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system*, Radiology, (1990), **176**, 439-445.

Moseley, M.E., Mintorovitch, J., Cohen, Y., *Early detection of ischemic injury: comparison of spectroscopy, diffusion-, T₂-, and magnetic susceptibility-weighted MRI in cats*, Acta Neurochir. Suppl. (Wien), (1990a), **51**, 207-209.

Nagayama, K., Wüthrich, K., Bachmann, P., Ernst, R.R., *Two-dimensional J-resolved ^1H n.m.r. spectroscopy for studies of biological macromolecules*, Biochem. Biophys. Res. Commun., (1977), **78**, 99-105.

Nagy, Z., Jobst, K.A., Esiri, M.M., Morris, J.H., King, E.M., MacDonald, B., Litchfield, S., Barnetson, L., Smith, A.D., *Hippocampal pathology reflects memory deficit and brain imaging measurements in Alzheimer's disease : clinicopathological correlations using three sets of pathologic diagnostic criteria*, Dementia, (1996), **7**, 76-81.

Navon, G., Ogawa, S., Shulman, R.G., Yamane, T., *^{31}P nuclear magnetic resonance studies of Ehrlich ascites tumor cells*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1977), **74**, 87-91.

Ordidge, R.J., Bendall, M.R., Gordon, R.E., Connelly, A., *Volume selection for in-vivo biological spectroscopy*, Govil, G., Khetrpal, C.L., Saran, A., éditeurs, Magnetic resonance in biology and medicine, New Delhi: McGraw-Hill, 1985.

Osterrieth, P.A., *Le test de la copie de la figure complexe*, Arch. Psychol., (1944), **30**, 206-356. Traduit en anglais par Corwin, J., Bylsma, F.W., Clin. Neuropsychol., (1993), **7**, 9-15.

Parnetti, L., Lowenthal, D., Presciutti, O., Pelliccioli, G.P., Palumbo, R., Gobbi, G., Chiarini, P., Palumbo, B., Tarducci, R., Senin, U., *^1H -MRS, MRI-based hippocampal volumetry, and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-SPECT in normal aging, age-associated*

memory impairment, and probable Alzheimer's disease from normal aging, J. Am. Geriatr. Soc., (1996), **44**, 133-138.

Parnetti, L., Tarducci, R., Presciutti, O., Lowenthal, D.T., Pippi, M., Palumbo, B., Gobbi, G., Pelliccioli, G.P., Senin, U., *Proton magnetic resonance spectroscopy can differentiate Alzheimer's disease from normal aging*, Mech. Ageing Dev., (1997), **97**, 9-14.

Petersen, R.C., Jack, C.R. Jr, Xu, Y.C., Waring, S.C., O'Brien, P.C., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., Boeve, B.F., Kokmen, E., *Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD*, Neurology, (2000), **54**, 581-587.

Petroff, O.A.C., Graham, G.D., Blamire, A.M., al-Rayess, M., Rothman, D.L., Fayad, P.B., Brass, L.M., Shulman, R.G., Prichard, J.W., *Spectroscopic imaging of stroke in humans: histopathology correlates of spectral changes*, Neurology, (1992), **42**, 1349-1354.

Pfefferbaum, A., Adalsteinsson, A., Spielman, D., Sullivan, E.V., Lim, K.O., *In vivo brain concentrations of N-acetyl compounds, creatine and choline in Alzheimer's disease*, Arch. Gen. Psychiatry, (1999), **56**, 185-192.

Pijnappel, W.W.F., van der Boogaart, A., de Beer, R., van Ormondt, D. *SVD-based quantification of magnetic resonance signals*, J. Magn. Reson., (1992), **97**, 122-134.

Pope, A., *Neuroglia: quantitative aspects*, Schoffeniels, E., Franck, G., Hertz, L., Tower, D.B., éditeurs, Dynamic properties of glia cells, London: Pergamon, 1978.

Prichard, J.W., *The ischemic penumbra in stroke: prospects for analysis by nuclear magnetic resonance spectroscopy*, Waxman, S.G., éditeur, Molecular and Cellular Approaches to Treatment of Neurological Disease, New York: Raven Press, 1993.

Pulsinelli, W.A., *Pathophysiology of acute ischemic stroke*, Lancet, (1992), **339**, 533-536.

Purcell, E.M., Torrey, H.C., Pound, R.V., *Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid*, Phys. Rev., (1946), **69**, 37-44.

Reitan, R.M., *Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage*, Percept. Mot. Skills, (1958), **8**, 271-276.

Ricci Jr, P.E., *Proton MR spectroscopy in ischemic stroke and other vascular disorders*, Neuroimaging Clin. N. Am., (1998), **8**, 881-900.

Roberts, D.A., Detre, J.A., Bolinger, L., *Quantitative magnetic resonance imaging of human brain perfusion at 1.5T using steady-state inversion of arterial water*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1994), **91**, 33-37.

Robinson, M.B., Djali, S., Buchhalter, J.R., *Inhibition of glutamate uptake with L-trans-pyrrolidine-2,4-dicarboxylate potentiates glutamate neurotoxicity in primary hippocampal cultures*. J. Neurochem., (1993), **61**, 2099-2103.

Rordorf, G., Koroshetz, W.J., Copen, W.A., Cramer, S.C., Schaefer, P.W., Budzik, R.F., Schwamm, L.H., Buonanno, F., Sørensen, A.G., Gonzalez, G., *Regional ischemia and ischemic injury in patients with acute middle cerebral artery stroke as defined by early diffusion-weighted and perfusion-weighted MRI*, Stroke, (1998), **29**, 939-943.

Rose, S.E., de Zubicaray, G.I., Wang, D., Galloway, G.J., Chalk, J.B., Eagle, S.C., Semple, J., Doddrell, D.M., *A ¹H MRS study of probable Alzheimer's disease and normal aging: Implications for longitudinal monitoring of dementia progression*, Magn. Reson. Imaging, (1999), **17**, 291-299.

Rosen, B.R., Belliveau, J.W., Chien, D., *Perfusion imaging by nuclear magnetic resonance*, Magn. Reson. Q., (1989), **5**, 263-281.

Rosen, W.G., Mohs, R.C., Davis, K.L., *A new rating scale for Alzheimer's disease*, Am. J. Psychiatry, (1984), **141**, 1356-1364.

Rosen, W.G., Terry, R.D., Fould, P.A., Katzman, R., Peck, A., *Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias*, Ann. Neurol., (1980), **7**, 486-488.

Rosenberg, P.A., Amin, S., Leitner, M., *Glutamate uptake disguises neurotoxic potency of glutamate agonists in cerebral cortex in dissociated culture*, J. Neurosci., (1992), **12**, 56-61.

Ross, B.D., Bluml, S., Cowan, R., Danielsen, E., Farrow, N., Tan, J., *In vivo MR spectroscopy of human dementia*, Neuroimaging Clin. N. Am., (1998), **8**, 809-822.

Rothstein, J.D., Jin, L., Dykes-Hoberg, M., Kuncl, R.W., *Chronic inhibition of glutamate uptake produces a model of slow neurotoxicity*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1993), **90**, 6591-6595.

Salvan, A.M., Ceccaldi, M., Confort-Gouny, S., Milandre, C., Cozzone, P.J., Vion-Dury, J., *Correlations between cognitive status and cerebral inositol in Alzheimer's type dementia*, J. Neurol., (1998), **245**, 686-688.

Saunders, D.E., Howe, F.A., Pereira, A., Brown, M.M., Griffiths, J.R., *The use of quantitative MR spectroscopy in the prediction of clinical outcome in MCA infarct patients*, Proc. Soc. Magn. Reson. Med., (1997), **1**, 40.

Schlaug, G., Siewert, B., Benfield, A., Edelman, R.R., Warach, S., *Time course of the apparent diffusion coefficient (ADC) abnormality in human stroke*, Neurology, (1997), **49**, 113-119.

Schleien, C.L., Koehler, R.C., Shaffner, D.H., Traystman, R.J., *Blood-brain barrier integrity during cardiopulmonary resuscitation in dogs*, Stroke, (1990), **21**, 1185-1191.

Schuff, N., Amend, D., Ezekiel, F., Steinman, S.K., Tanabe, J., Norman, D., Jagust, W., Kramer, J.H., Mastrianni, J.A., Fein, G., Weiner, M.W., *Changes of hippocampal N-acetyl aspartate and volume in Alzheimer's disease: A proton MR spectroscopic imaging and MRI study*, Neurology, (1997), **49**, 1513-1521.

Schuff, N., Amend, D.L., Meyerhoff, D.J., Tanabe, J.L., Norman, D., Fein, G., Weiner, M.W., *Alzheimer disease: quantitative H-1 MR spectroscopic imaging of frontoparietal brain*, Radiology, (1998), **207**, 91-102.

Shonk, T., Ross, B.D., *Role of increased cerebral myo-inositol in the dementia of Down syndrome*, Magn. Reson. Med., (1995), **33**, 858-861.

Siesjö, B.K., *Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. I. Pathophysiology*, J. Neurosurg., (1992), **77**, 169-184.

Siesjö, B.K., *A new perspective on ischemic brain damage*, Prog. Brain Res., (1993), **96**, 1-9.

Sijens, P.E., Oudkerk, M., van Dijk, P., Levendag, P.C., Vecht, C.J., *¹H MR spectroscopy monitoring of changes in choline peak area and line shape after Gd-contrast administration*, Magn. Reson. Imaging, (1998), **16**, 1273-1280.

Smith, J.K., Kwock, L., Castillo, M., *Effects of contrast material on single-volume proton MR spectroscopy*, AJNR Am. J. Neuroradiol., (2000), **21**, 1084-1089.

Statistiques Canada, *Mortalité – Liste sommaire des causes, 1997*, Ottawa: Statistiques Canada, 1999.

Stejskal, T.V., Tanner, J.E., *Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient*, J. Chem. Phys., (1965), **42**, 288-292.

Stoppe, G., Bruhn, H., Pouwels, P.J.W., Hänicke, W., Frahm, J., *Alzheimer disease: absolute quantification of cerebral metabolites in vivo using localized*

proton magnetic resonance spectroscopy, Alzheimer Dis. Assoc. Disorders, (2000), **14**, 112-119.

Symon, L., Pasztor, E., Branston, N.M., *The distribution and density of reduced cerebral blood flow following acute middle cerebral artery occlusion: an experimental study by the technique of hydrogen clearance in baboons*, Stroke, (1974), **5**, 355-364.

Takahashi, M., Fritz-Zieroth, B., Chikugo, T., Ogawa, H., *Differentiation of chronic lesions after stroke in stroke-prone spontaneously hypertensive rats using diffusion weighted MRI*, Magn. Reson. Med., (1993), **30**, 485-488.

Tedeschi, G., Bertolino, A., Lundbom, N., Bonavita, S., Patronas, N.J., Duyn, J.H., Metman, L.V., Chase, T.N., Di Chiro, G., *Cortical and subcortical chemical pathology in Alzheimer's disease as assessed by multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging*, Neurology, (1996), **47**, 696-704.

Tong, D.C., Yenari, M.A., Albers, G.W., O'Brien, M., Marks, M.P., Moseley, M.E., *Correlation of perfusion- and diffusion-weighted MRI with NIHSS score in acute (< 6.5 hour) ischemic stroke*, Neurology, (1998), **50**, 864-870.

Ueda, T., Yuh, W.T.C., Maley, J.E., Quets, J.P., Hahn, P.Y., Magnotta, V.A., *Outcome of acute ischemic lesions evaluated by diffusion and perfusion MR imaging*, AJNR Am. J. Neuroradiol., (1999), **20**, 983-989.

Utzschneider, D.A., Kocsis, J.D., Waxman, S.G., *Differential sensitivity to hypoxia of the peripheral versus central trajectory of primary afferent axons*, Brain Res., (1991), **551**, 136-142.

van Everdingen, K.J., van der Grond, J., Kapelle, L.J., Ramos, L.M.P., Mali, W.P.T.M., *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke*, Stroke, (1998), **29**, 1783-1790.

Villringer, A., Rosen, B.R., Belliveau, J.W., *Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic susceptibility effects*, Magn. Reson. Med., (1988), **6**, 164-174.

Vion-Dury, J., Salvan, A.-M., Cozzone, P.J., *La spectrométrie de résonance magnétique du proton dans l'exploration non invasive du métabolisme cérébral humain: applications cliniques actuelles et futures*, Rev. Neurol. (Paris), (1999), **155**, 903-926.

Wakayama, A., Graf, R., Rosner, G., Heiss, W.D., *Deafferentation versus cortical ischemia in a rabbit model of middle cerebral artery occlusion*, Stroke, (1989), **20**, 1071-1078.

Warach, S., Chien, D., Li, W., Ronthal, M., Edelman, R.R., *Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke*, *Neurology*, (1992), **42**, 1717-1723.

Warach, S., Gaa, J., Siewert, B., Wielopolski, P., Edelman, R.R., *Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging*, *Ann. Neurol.*, (1995), **37**, 231-241.

Warach, S., Dashe, J.F., Edelman, R.R., *Clinical outcome in ischemic stroke predicted by early diffusion-weighted and perfusion magnetic resonance imaging: a preliminary analysis*, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, (1996), **16**, 53-59.

Warach, S., Edelman, R.R., *On the sensitivity and specificity of diffusion weighted imaging for acute stroke: analysis of 122 cases*, (1996), résumé.

Wechsler, D., *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Manual*, New York: The Psychological Corporation, 1981.

Wehrli, F.W., MacFall, J.R., Shutts, D., Berger, R., Herfkens, R.J., *Mechanisms of contrast in NMR imaging*, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, (1984), **8**, 369-380.

Wehrli, F.W., *Introduction to fast-scan magnetic resonance*, Milwaukee: General Electric Medical Systems, 1986.

Welch, K.M.A., Windham, J., Knight, R.A., Nagesh, V., Hugg, J.W., Jacobs, M., Peck, D., Booker, P., Dereski, M.O., Levine, S.R., *A model to predict the histopathology of human stroke using diffusion and T2-weighted magnetic resonance imaging*, *Stroke*, (1995), **26**, 1983-1989.

Wesbey, G.E., Moseley, M.E., Ehman, R.L., *Translational molecular self-diffusion in magnetic resonance imaging. II. Measurement of the self-diffusion coefficient*, *Invest. Radiol.*, (1984), **19**, 491-498.

Westergren, I., Johansson, B.B., *Blockage of AMPA receptors reduces brain edema following opening of the blood-brain barrier*, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, (1993), **13**, 603-608.

Westergren, I., Nordborg, C., Johansson, B.B., *Glutamate enhances brain damage and albumin content in cerebrospinal fluid after intracarotid protamine infusion*, *Acta Neuropathol.*, (1993), **85**, 285-290.

Wick, M., Nagatomo, Y., Prielmeier, F., Frahm, J., *Alteration of intracellular metabolite diffusion in rat brain in vivo during ischemia and reperfusion*, *Stroke*, (1995), **26**, 1930-1934.

Wieloch, T., *Neurochemical correlates to selective neuronal vulnerability*, Prog. Brain Res., (1985), **63**, 69-85.

Williams, D.S., Detre, J.A., Leigh, J.S., Koretsky, A.P., *Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1992), **89**, 212-216.

Williamson, M.P., Havel, T.F., Wüthrich, K.J., *Solution conformation of proteinase inhibitor IIA from bull seminal plasma by ¹H nuclear magnetic resonance and distance geometry*, J. Mol. Biol., (1985), **182**, 295-315.

Wuthrich, K., *Protein structure determination in solution by NMR spectroscopy*, J. Biol. Chem., (1990), **265**, 22059-22062.

Young, W., Rappaport, Z.H., Chalif, D.J., Flamm, E.S., *Regional brain sodium, potassium, and water changes in the rat middle cerebral artery occlusion model of ischemia*, Stroke, (1987), **18**, 751-759.