



UNIL | Université de Lausanne

Master of Science conjoint HES-SO - UNIL en Sciences de la santé
Av. de Provence 6
CH-1007 Lausanne

Hes·SO

Haute Ecole Spécialisée
de Suisse occidentale
Fachhochschule Westschweiz
University of Applied Sciences
Western Switzerland

Master of Science conjoint HES-SO - UNIL en Sciences de la santé Technique en radiologie médicale

ÉVALUATION DE L'IRM FONCTIONNELLE PAR BOLD CO₂ DANS UN CONTEXTE CLINIQUE DE LA MALADIE DE MOYAMOYA

Fait par

Solène Adamastor Dos Santos

Sous la direction de

Prof. François Lazeyras, Centre d'Imagerie Biomédicale, Université de Genève

Prof. Maria Isabel Vargas, service de Neuroradiologie, Hôpitaux Universitaires de Genève

Expert externe

Jean-Noël Hyacinthe, PhD à la Haute Ecole de Santé de Genève

Genève, HES-SO//Master, 2019

Accepté par la HES-SO//Master (Suisse, Lausanne) sur proposition de

Prof. Jean-Noël Hyacinthe président du Jury

Lausanne, le ... 2019

Prof. Olivier Contal
Responsable du module
Travail de Master

Prof. Ludivine Soguel Alexander
Responsable de la filière MScSa

1. Table des matières

2.	LISTE DES TABLEAUX PAR ORDRE D'APPARITION	4
3.	LISTE DES FIGURES PAR ORDRE D'APPARITION	5
4.	LISTE DES ABRÉVIATIONS	6
5.	RÉSUMÉ	7
6.	INTRODUCTION	8
7.	LA RECENSION DES ÉCRITS	10
7.1.	MALADIE DE MOYAMOYA	10
7.2.	L'EFFET BOLD	12
7.3.	BOLD CO ₂	14
7.4.	ASL	15
7.5.	SPECT AU DIAMOX®	16
8.	MATÉRIEL ET MÉTHODE	17
8.1.	ÉCHANTILLON	17
8.2.	TECHNIQUE ET FIRM BOLD CO ₂	17
8.3.	ANALYSE DYNAMIQUE DE LA RÉPONSE BOLD CO ₂	19
8.4.	STATISTIQUES	21
9.	LES RÉSULTATS	23
9.1.	DONNÉES RÉTROSPECTIVES	23
9.1.1.	<i>Comparaison des lésions avec le diagnostic BOLD</i>	24
9.1.2.	<i>Comparaison entre BOLD et ASL</i>	24
9.1.3.	<i>Comparaison entre BOLD et MN</i>	25
9.1.4.	<i>Analyse visuelle</i>	25
9.1.5.	<i>Résumé de l'analyse rétrospective</i>	26
9.2.	DONNÉES PROSPECTIVES	27
9.2.1.	<i>Comparaison entre le premier et le second paradigme des canules et des masques</i>	27
9.2.2.	<i>Comparaison des données canules avec les données masques</i>	29
9.3.	COMPARAISON DES DONNÉES PROSPECTIVES AVEC LES DONNÉES RÉTROSPECTIVES	31
10.	DISCUSSION	34
11.	CONCLUSION	38
12.	REMERCIEMENTS	39
13.	BIBLIOGRAPHIE	40
14.	ANNEXES	42
14.1.	ANNEXE I : TABLEAU DES DONNÉES DES PATIENTS	42
14.2.	ANNEXE II : TABLEAU DES DONNÉES DES VOLONTAIRES	43
14.3.	ANNEXE III : TABLEAU DE L'ANALYSE VISUELLE DES DONNÉES RÉTROSPECTIVES	44
14.4.	ANNEXE IV : ANALYSES DES DONNÉES PROSPECTIVES POUR ÉVALUER LEUR DISTRIBUTION ET LEUR NORMALITÉ :	46
14.4.1.	<i>Amplitude</i>	46
14.4.2.	<i>Sigma</i>	46
14.4.3.	<i>SSE</i>	47

2. Liste des tableaux par ordre d'apparition

Tableau 1 , résumé des données des patients. Légende des colonnes « Réseau collatéral » ; « Bold correspondant » ; « ASL correspondant » ; « SPECT » : + = positif ; - = négatif ; NA = Not available. Les diagnostics BOLD, ASL et SPECT ont été déterminé par le radiologue en charge de l'examen. Il est basé sur l'ensemble des examens radiologiques.	23
Tableau 2 , degré de la lésion en fonction du diagnostic BOLD.	24
Tableau 3 , diagnostic BOLD en fonction du diagnostic ASL.	24
Tableau 4 , diagnostic BOLD en fonction du diagnostic MN.	25
Tableau 5 , comparaison des variables amplitudes, sigma et SSE en fonction de la médiane, de la déviation standard et des valeurs maximum et minium. "C" = canule ; "M" = masque.	29
Tableau 6 , comparaison des variables amplitude, sigma et SSE en fonction de la médiane, de la déviation standard et des valeurs maximums et minium. "V" = volontaires ; "P" = patients.	31
Tableau 7 , données des régressions linéaires du sigma, de l'amplitude et de la SSE.	33

3. Liste des figures par ordre d'apparition

Figure 1 , MIP axial du patient 12 souffrant d'une occlusion de l'artère cérébrale moyenne avec développement d'un réseau collatéral (flèche), d'une sténose de l'artère carotide interne droite et de l'artère cérébrale antérieure gauche.	10
Figure 2 , MIP axial patient 8, bypass EI-IC de l'artère temporale droite.	12
Figure 3 , MIP coronal du patient 8, bypass EI-IC de l'artère temporale droite.	12
Figure 4 , illustration de deux cartographies BOLD CO ₂ . A gauche, un volontaire sain dont la RCV est totalement préservée et à droite, un patient souffrant d'une occlusion de l'artère cérébrale moyenne droite. L'échelle de couleur est définie selon la meilleure visualisation du signal BOLD CO ₂ et ne montre que les réponse positive. Les minimums et maximums varient d'une mesure à l'autre. Un déficit de la RCV est défini selon la symétrie de la cartographie couleur, entre les hémisphères gauche et droit de l'encéphale. Le patient montre une RCV diminuée du côté droit, ce qui correspond au territoire d'irrigation de l'artère cérébrale moyenne droite.	15
Figure 5 , masque à oxygène à gauche et canule nasale à droite de la marque Dahlhausen®. Attention à bien retirer la partie métallique du masque avant de l'utiliser à l'IRM . Tiré de : Dahlhausen®, 2018.	18
Figure 6 , illustration de la double fonction BOLD CO ₂ théorique (en bas), créée grâce à la convolution entre la fonction porte (en haut à gauche) et la demi-gaussienne (en haut à droite).	19
Figure 7 , exemple de fonction théorique ajustée aux paramètres au signal BOLD pour chaque paradigme (rouge et bleu) d'un volontaire portant un masque.	21
Figure 8 , exemple d'un « boxplot » avec les légendes théoriques des valeurs.	21
Figure 9 , volontaire 10, canule.	27
Figure 10 , volontaire 2, masque.	27
Figure 11 , volontaire 11, canule.	28
Figure 12 , volontaire 11, masque.	28
Figure 13 , « boxplots » des données sigmas à gauche, des amplitudes au milieu et des SSE à droite, des volontaires. Les données obtenues par canules sont bleues et les données obtenues par un masque sont roses. Le sigma des masques présente le volontaire 2 comme valeur extrême inférieure. La SSE des masques montre le volontaire 11 comme valeur extrême supérieure.	29
Figure 14 , « boxplot » des données sigmas à gauche, des amplitudes au milieu et des SSE à droite. Les données obtenues par les volontaires (prospectives) sont bleues et les données obtenues par les patients (rétrospectives) sont roses. Le sigma des patients identifie une valeur extrême supérieure, le patient 8 et une valeur extrême inférieure, le patient 4.	31
Figure 15 , patient 4.	32
Figure 16 , patient 8.	32
Figure 17 , BOLD CO ₂ axial patient 18.	34
Figure 18 , patient 12 qui a bougé la fin de la deuxième série d'inhalation. On observe une forte baisse de signal à la fin du second paradigme.	35
Figure 19 , patient 12 qui a bougé la fin de la deuxième série d'inhalation. On observe un « undershoot » très marqué.	36

4. Liste des abréviations

^{99m}Tc	Technétium 99m
AIT	Accident Ischémique Transitoire
ASL	Arterial Spin Labeling
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BOLD	Blood Oxygen Level-Dependant
CASL	Continous Arterial Spin Labeling
CBF	Cerebral Blood Flow
CBV	Cerebral Blood Volume
CO₂	Dioxyde de carbone
EC-IC	Extracranial-Intracranial
EG	Écho de Gradient
EPI	Echo Planar
FOV	Field Of View
HMPAO	Hexa-Méthyl-Propyl-Amineoxyne
IRMf	Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
MIP	Maximum Intensity Projection
N₂	Azote
O₂	Oxygène
PASL	Pulsed Arterial Spin Labeling
PET	Positron Emission Tomography
RCV	Réserve Cérébrovasculaire
RF	Radiofréquence
ROI	Region Of Interest
SNR	Signal Noise Ratio
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SSE	Sum of Square Error
TE	Temps d'Echo
TOF	Time Of Flight
TR	Temps de Répétition
FLAIR	Fluid Attenuation Inversion Recovery

5. Résumé

Objectif : cette étude porte sur l'évaluation du signal BOLD CO₂, acquit en IRM fonctionnelle et qui permet d'estimer la réserve vasculaire cérébrale. L'examen est indiqué lors de la planification de chirurgie de revascularisation dans le cadre de lésions vasculaires induites par la maladie de Moyamoya. Le signal est également analysé en fonction de l'inhalation par canule nasale ou par masque à oxygène.

Matériel et méthode : l'étude implique une partie rétrospective comprenant quinze patients atteints de la maladie de Moyamoya admis aux HUG entre février 2011 et juillet 2018 ainsi qu'une partie prospective concernant quatorze volontaires, examinés en 2018. Ces derniers ont réalisé l'examen dans deux conditions : premièrement en condition de patient, avec une canule nasale, deuxièmement avec un masque à oxygène. L'ensemble des examens a été réalisé sur une IRM Siemens PRISMA 3T avec une antenne de tête à 20 canaux. L'évaluation de la réponse BOLD CO₂ est effectuée par l'outil standard Siemens ainsi que par FSL en le complétant par un algorithme d'adaptation du temps de réponse du signal. Les données « canules » et « masques » sont comparées afin de vérifier si la condition masque permet d'obtenir un signal de meilleure qualité.

Résultats : les variables évaluées dans les conditions respiratoires avec masque et canule n'ont pas montré de différence statistique, seule la différence de signal de l'amplitude entre patients et volontaires est significative.

Conclusion : il n'y a pas de différence de réponse entre les données prospectives et rétrospectives, sauf pour l'amplitude qui est statistiquement différente, prouvant l'efficacité du test de la réserve vasculaire pour l'aide au diagnostic. La similitude du signal en condition « canule » et « masque » autorise l'utilisation des paramètres des volontaires aux patients atteints de Moyamoya. Pour le confort du patient, on privilégiera l'utilisation du masque.

6. Introduction

La maladie de Moyamoya est une maladie rare angiogénique caractérisée par une sténose progressive des artères cérébrales, pouvant conduire à une occlusion complète. Les artères concernées sont les siphons carotidiens et/ou les portions proximales des artères cérébrales moyennes et cérébrales antérieures. Les sténoses peuvent être unilatérales ou bilatérales (Mancini, 2006). L'appellation Moyamoya est japonaise. Elle est traduite littéralement par « une brumeuse bouffée de cigarette ». En effet, un réseau de capillaire anormal se forme autour des lésions obstructives. En Europe, la prévalence est de 3 personnes pour 1 million, alors que dans les pays d'Asie, notamment au Japon, elle est plus répandue : 5 personnes pour cent-mille. Elle est symptomatique à un jeune âge (Pellaton et al., 2016).

La réserve cérébrovasculaire (RCV) est la capacité des vaisseaux cérébraux à se dilater ou se contracter en réponse aux besoins d'oxygénation de l'encéphale. Cet indice physiologique prodigue des informations sur la réserve vasculaire tout comme le flux sanguin cérébral (CBF) et le volume sanguin cérébral (CBV). La mesure de la RCV est intéressante dans le cas de la maladie de Moyamoya car elle permet de cartographier la perfusion cérébrale (Liu, De Vis, & Lu, 2018).

Le traitement chirurgical est le bypass extracranial-intracranial (EC-IC) pratiqué pour prévenir les ischémies subséquentes des sténoses. Le bypass EC-IC est une anastomose chirurgicale entre une branche de l'artère cérébrale moyenne et l'artère temporale superficielle. Le choix du côté dépend du territoire de l'ischémie, de la topographie des obstructions artérielles et de l'importance des sténoses et la réserve vasculaire. Le défi des interventions chirurgicales est la sélection de la localisation optimale pour poser les bypass EC-IC afin que la prévention d'apparition de caillots et d'hémorragies prévale sur le risque des complications chirurgicales inhérentes à la difficulté de l'intervention. La mesure de la RCV est, en routine clinique, évaluée grâce à un examen de médecine nucléaire de tomographie par émission de positron (PET) et tomographie par émission d'un photon unique (SPECT). Néanmoins, la médecine nucléaire présente plusieurs désavantages. Premièrement, le patient est exposé à des rayonnements ionisants. Ensuite, l'accès à cette imagerie est limité par son coût important. Pour finir, le PET et le SPECT ne permettent pas d'analyser le parenchyme cérébral pour détecter les lésions profondes ou anciennes, ni de suivre la progression des sténoses. L'étude de la RCV par IRM permet d'étudier la structure cérébrale et les vaisseaux sanguins, tout en créant une cartographie de la réserve vasculaire cérébrale sur une machine plus accessible et préservant le patient d'une irradiation (Pellaton et al., 2016).

La séquence IRM intitulée BOLD (Blood Oxygen Level-Dependent) est basée sur le niveau d'oxygène dans le sang. Elle utilise le contraste endogène de la désoxyhémoglobine. Les ions ferreux contenus dans les hèmes de la désoxyhémoglobine sont paramagnétiques mais diamagnétiques dans l'oxyhémoglobine. Quand les globules rouges contenant de la désoxyhémoglobine sont exposés à un champ magnétique, les distorsions sont induites par la susceptibilité magnétique du champ environnant. Les changements de la désoxyhémoglobine influencent le signal détectable par IRM (Moonen, Bandettini, & Aguirre, 1999). La séquence BOLD couplée avec une hypercapnie

provoquée par inhalation d'un mélange gazeux enrichi au CO₂ est très efficace pour cartographier la RCV (Pillai & Mikulis, 2015). Le CO₂ est utilisé pour ses propriétés vasodilatateur et pour la rapidité d'apparition et de cessation des effets (Liu et al., 2018).

Ce travail a pour objectif d'améliorer la procédure de l'examen au BOLD CO₂ en vérifiant les différences entre les appareillages respiratoires, si les mesures avec un masque à oxygène améliorent le rapport signal sur bruit (SNR) et la qualité des données. Actuellement, les patients reçoivent un gaz enrichi au CO₂ grâce à une canule nasale. Cependant, la validité de la corroboration entre le diagnostic BOLD et le diagnostic de la maladie nécessitait une vérification. En effet, le masque à l'avantage, contrairement à la canule nasale, de cloisonner les voies respiratoires et la quantité de gaz inhalé devrait être semblable entre les volontaires.

7. La recension des écrits

7.1. Maladie de Moyamoya

La maladie de Moyamoya est décrite pour la première fois dans la littérature japonaise en 1957. Son appellation est établie en 1969 par Suzuki et Takaku. C'est une maladie angiogénique chronique idiopathique, dans la plupart des cas, bilatérale. Elle est caractérisée par une sténose progressive de la portion terminale de l'artère carotide interne et des artères du cercle artériel. Les sténoses provoquent le développement d'un réseau fragile de vaisseaux collatéraux à la base du cerveau, d'où l'appellation Moyamoya qui signifie en japonais « une brumeuse bouffée de cigarette » (Figure 1). Le syndrome de Moyamoya a les mêmes particularités que la maladie de Moyamoya. La différence réside dans le contexte d'antécédents neurologiques ou de prédispositions héréditaires.



Figure 1, MIP axial du patient 12 souffrant d'une occlusion de l'artère cérébrale moyenne avec développement d'un réseau de collatérales (flèche), d'une sténose de l'artère carotide interne droite et de l'artère cérébrale antérieure gauche.

La maladie a deux pics d'incidence qui se manifestent entre 5 et 9 ans et 45 et 49 ans. La maladie est prédominante dans les pays de l'Est asiatiques, comme le Japon et la Corée. Une étude réalisée en Californie et dans l'état de Washington font état de 298 patients souffrant de cette maladie, ce qui représentent 0,086 personnes pour cent-mille. Par ailleurs une étude réalisée dans les pays de l'Est asiatiques montrent que les femmes ont une incidence

plus élevée que celle des hommes, avec un ratio de 2.2 (Rupareliya & Lui, 2018). En Europe, la prévalence actuelle est de 3 personnes pour 1 million (Pellaton et al., 2016).

L'étiologie de la maladie de Moyamoya est encore mystérieuse, bien que les théories de prédispositions génétiques soient avancées dans les pays de l'Est asiatiques. La mutation des gènes BRCC3/MTC11 et GUCY1A3 serait impliquée dans le syndrome de Moyamoya. Des malades ont montré un épaississement fibrocellulaire concentrique et excentrique de l'intima, de la portion intracrânienne de l'artère carotide interne. Une étude qui inclut la population du Midwest des États-Unis a montré une haute prévalence du diabète de type 1, de troubles de la thyroïde auto-immuns, ainsi que d'autres troubles auto-immuns présent chez des personnes atteint de la maladie de Moyamoya, suggérant une association entre cette vasculopathie et les maladies auto-immunes. Le développement du réseau de collatérales peut être causé par une surexpression de facteurs proangiogéniques (facteurs de croissance de fibroblastes et facteurs de croissance des hépatocytes) (Hertza et al., 2014).

Les conséquences de la maladie sont catégorisées en fonction de leur étiologie : celles qui sont causées par les ischémies cérébrales ou hémorragies cérébrales, les sténoses, les occlusions des artères cérébrales et celles qui sont causées par le réseau de vaisseaux collatéraux. Les hémorragies cérébrales se produisent principalement chez les adultes. Elles résultent d'une rupture d'un vaisseau du réseau de collatérales et se localisent dans les zones profondes du cerveau, comme dans les ganglions de la base et la matière blanche périventriculaire. Les enfants subissent plus souvent des AIT ou des AVC ischémiques qui se manifestent la plupart du temps lors de crise de pleurs, pendant qu'ils pratiquent un instrument de musique à vent. L'hyperventilation provoque un déficit en dioxyde de carbone (CO₂), qui mène à la vasoconstriction et diminue la perfusion cérébrale. La cognition se détériore à mesure que les AVC se multiplient et l'hypoxie chronique induite par l'hypoperfusion chronique provoque le développement du réseau de collatérales. Les migraines apparaissent chez l'enfant et l'adulte probablement à cause de la stimulation des nocicepteurs durs par la dilatation des collatérales transdurales.

La maladie de Moyamoya n'a pas de traitement. Le diagnostic précoce et l'intervention chirurgicale est la thérapie la plus efficace car elle retarde la progression de la maladie. Le traitement médicamenteux est utilisé pour prévenir les AVC. L'aspirine prévient les AVC ischémiques, toutefois, il n'y a pas de preuve d'un bénéfice potentiel de l'utilisation de facteurs antiplaquettaires pour la prévention d'AVC car la maladie de Moyamoya ne crée pas de dommages sur l'endothélium et donc l'intervention de plaquettes n'est pas nécessaire. Les migraines sont traitées par analgésiques. Le traitement chirurgical permet de revasculariser un territoire cérébral en souffrance. L'indication principale de la chirurgie est l'apparition d'une ischémie cérébrale, traduite par une diminution de la réserve vasculaire cérébrale et la réduction du flux sanguin régional (Rupareliya & Lui, 2018). M.I Vargas (communication personnelle, 4 décembre 2018) informe que la réduction de la lumière du vaisseau doit être d'au moins 70% pour prétendre à une chirurgie de revascularisation. Cette dernière crée une anastomose chirurgicale entre une branche de l'artère cérébrale moyenne et l'artère temporale superficielle (« bypass » EC-IC) (Figure 2 et Figure 3). C'est une chirurgie difficile à réaliser mais elle prodigue une amélioration importante du flux cérébral.

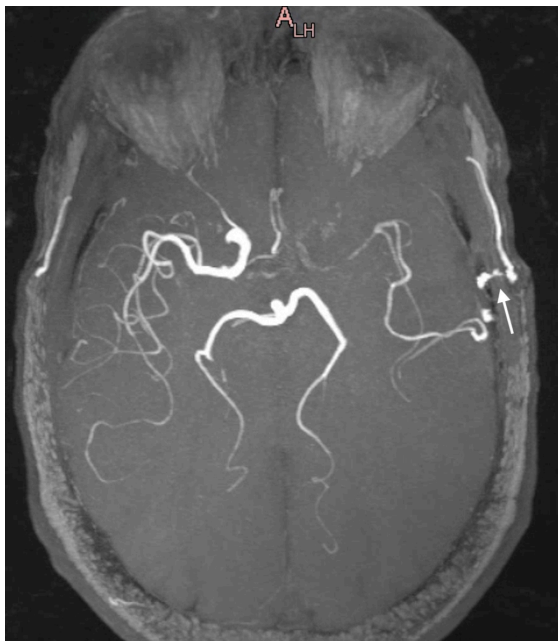


Figure 2, MIP axial patient 8, bypass EC-IC de l'artère temporale droite.



Figure 3, MIP coronal du patient 8, bypass EC-IC de l'artère temporale droite.

7.2. L'effet BOLD

L'imagerie BOLD est basée sur la surcompensation de la demande d'oxygène par l'augmentation du flux sanguin que l'on appelle hyperoxie. La surcompensation de la demande d'oxygène est traduite par l'augmentation du flux sanguin. L'hyperoxie induite par l'activation neuronale augmente le rapport oxyhémoglobine sur déoxyhémoglobine.

L'origine de la découverte d'une occurrence entre la consommation d'oxygène et le flux sanguin est établie grâce à des études sur le PET. Elles ont indiqué que la consommation de glucose, qui augmente pendant l'activation neuronale, était corrélée avec l'augmentation du flux cérébral, et par extension, à l'apport d'oxygène. D'intenses débats ont fait suite à cette découverte depuis que les études ont mis en évidence le décalage entre la métabolisation du glucose et la consommation d'oxygène, pendant l'activité neuronale. Cette discordance serait minimale (Moonen et al., 1999). L'hypoperfusion chronique est habituellement le résultat d'une occlusion ou d'une sténose d'une artère cérébrale du cercle artériel. Les symptômes cliniques et la manifestations de la souffrance cérébrale des patients atteints de cette vasculopathie sont traduits par un apport d'oxygène et du glucose réduit, deux éléments essentiels à l'activité cérébrale optimale (Toyran, Zorlu, Dönmez, Öge, & Severcan, 2004).

Le développement de l'IRM fonctionnelle (IRMf) est fondé sur le ratio oxyhémoglobine sur déoxyhémoglobine obtenu grâce à une activation neuronale locale qui augmente le flux sanguin cérébral sans augmenter

immédiatement le volume sanguin. Une fois que le volume sanguin a atteint la taille nécessaire à l'apport adéquat de sang en fonction de l'activité neuronale, il est possible d'observer une différence entre le ratio oxyhémoglobine sur déoxyhémoglobine ce qui provoque un signal détectable en IRM (Moonen et al., 1999).

Le contraste endogène provoqué par des ions ferreux contenus dans les hèmes de la déoxyhémoglobine sont paramagnétiques contrairement à l'oxyhémoglobine qui est diamagnétique. Quand les globules rouges contenant de la déoxyhémoglobine sont placés dans un champ magnétique constant, tel que celui utilisé pour l'IRM, une distorsion de champ est créée par la différence de susceptibilité magnétique entre la déoxyhémoglobine et le champ environnant. Cette susceptibilité est la source du contraste BOLD. La relaxation $T2^*$ de l'eau contenue dans le sang est connue pour avoir une dépendance avec le taux de déoxyhémoglobine dans le sang. La séquence utilisée en IRM pour mettre en évidence d'effet BOLD est une image pondérée en $T2^*$, type écho de gradient (EG).

Les molécules d'oxygène (O_2) libres dans l'eau sont également paramagnétiques mais leur concentration est très faible. Par contre, on retrouve de l' O_2 dans les cavités aériennes, comme les sinus frontaux, qui crée des artefacts sur les images BOLD (Pellaton et al., 2016).

La première utilisation du BOLD en IRM date de 1992, en créant une cartographie cérébrale d'activation sur des perceptions visuelles. Dans un second temps l'IRM fonctionnelle a permis de mesurer la CBF et elle s'est ensuite étendue à la perfusion, que nous allons détailler ci-dessous (Moonen et al., 1999). Le contraste BOLD est basé sur des réponses à l'activation de certaines zones cérébrales. Il faut savoir que le cerveau humain est fractionné en régions qui ont toutes une fonctionnalité propre et qui peuvent être cartographiées grâce à la mesure active des changements hémodynamiques et métaboliques. La résolution spatiale de l'IRMf bien que limitée, prodigue des informations intéressantes sur la compartimentation et le fonctionnement du cerveau. Les réponses physiologiques et neuronales sont couplées et donnent des informations relativement bien localisées. Mais le temps de réponse est long, en secondes tandis qu'il se mesure en centaines de millisecondes pour l'activation neuronale. Le délai spatial et temporel est la principale limite à l'interprétation des données de l'IRM fonctionnelle.

La réponse BOLD typique est obtenue grâce à un ROI (Region of Interest) pendant la répétition de cycles de 20 secondes de tapotage de doigts (ON : accomplissement de la tâche) et d'arrêt (OFF : fin de la tâche). Le signal crée une ligne temporelle à la ligne de base (baseline) sans activation (OFF) qui qui augmente à l'activation (ON). Il est généralement stable dans le temps bien que Frahm ait observé de petites dérives en dessous de la ligne de base. De manière générale, le temps d'activation est d'environ deux secondes, tout comme le temps de retour à la ligne de base, c'est-à-dire à la disparation de la diffusion du signal de l'activité (Frahm, Haase, & Matthaei, 1986).

7.3. BOLD CO₂

Le contrôle du flux sanguin dans le cerveau humain est extrêmement complexe. La régulation de la perfusion cérébrale fait intervenir de multiples paradigmes pour modifier la dilatation des vaisseaux sanguins. Les principaux paradigmes de régulation du flux cérébral sont l'autorégulation, le couple neurovasculaire et la vasoréactivité cérébrale (Peterson, Wang, & Britz, 2011).

L'autorégulation de la pression de la perfusion cérébrale (PPC) permet de maintenir une pression stable en dépit des demandes neuronales. Elle est assurée par les capillaires qui maintiennent la CBF en regard des changements de la perfusion cérébrale, phénomène de l'homéostasie. Cet événement est indépendant des autres facteurs métaboliques (Peterson et al., 2011). Une baisse de la pression artérielle (PA) induit une vasodilatation pour maintenir le flux sanguin à son débit optimal (Villien, 2012). Les changements hémodynamiques sont causés par le déclin de la PPC (Vagal, Leach, Fernandez-Ulloa, & Zuccarello, 2009).

Le couple neurovasculaire comprend une cascade d'événements complexes au niveau microstructurel, biochimique et électrophysique. Les composants, comme les astrocytes, les neurotransmetteurs, les médiateurs chimiques, les neurones proximaux et les capillaires sanguins sont impliqués (Pillai & Mikulis, 2015). L'énergie demandée par les neurones pour leur activité de transport nerveux, de production et de dégradation des neurotransmetteurs est apportée par la circulation sanguine sous forme de glucose. Cet apport est assuré par le couplage de la consommation de glucose et d'oxygène avec l'augmentation de la CBF (Villien, 2012).

Finalement, le flux sanguin est aussi influencé par les facteurs externes, comme les agents vasodilatateurs. Le dioxyde de carbone (CO₂) a la particularité de dilater les artères cérébrales, tandis qu'il provoque une vasoconstriction des autres artères du corps (Villien, 2012). Le BOLD au CO₂ est utilisé pour dilater les vaisseaux et la séquence BOLD mesure le signal. Les différences avec une acquisition BOLD où une activité est soumise au patient sont : le paradigme utilisé, la réponse physiologique – une dilatation globale des artères du cerveau, et non de zones spécifiques – et l'analyse associée. Le patient respire un mélange gazeux enrichi en CO₂ et il a été démontré que le mélange gazeux utilisé en clinique, composé d'O₂, CO₂ et d'azote (N₂), ne présente pas de risque sécuritaire pour le patient car la concentration de CO₂ ne dépasse pas 8%. La variation du signal BOLD CO₂ est intéressante pour les diagnostics de sténoses des artères cérébrales (exemple de cartographie cérébrale en Figure 4), avant et après intervention chirurgicale de revascularisation. Cela permet de, premièrement, délimiter le territoire sous-alimenté, puis, dans un second temps, de vérifier que le traitement chirurgical ait permis le palier au déficit de la RCV (Pellaton et al., 2016).

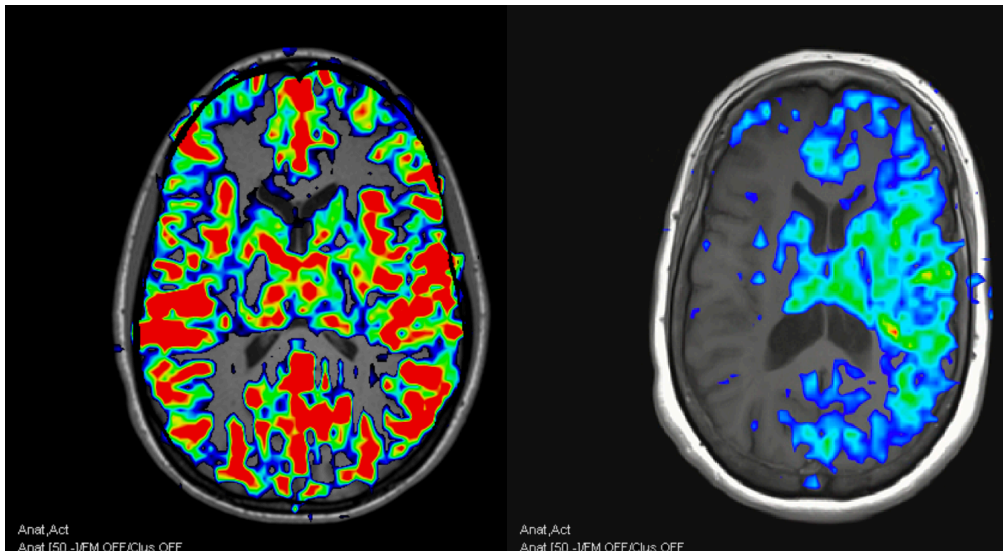


Figure 4, illustration de deux cartographies BOLD CO₂. A gauche, un volontaire sain dont la RCV est totalement préservée et à droite, un patient souffrant d'une occlusion de l'artère cérébrale moyenne droite. L'échelle de couleur est définie selon la meilleure visualisation du signal BOLD CO₂ et ne montre que les réponse positive. Les minimums et maximums varient d'une mesure à l'autre. Un déficit de la RCV est défini selon la symétrie de la cartographie couleur, entre les hémisphères gauche et droit de l'encéphale. Le patient montre une RCV diminuée du côté droit, ce qui correspond au territoire d'irrigation de l'artère cérébrale moyenne droite.

7.4. ASL

La perfusion cérébrale ASL (Arterial Spin Labeling) est réalisée sans injection de produit de contraste. Les agents de contrastes exogènes sont plus sensibles et demandent un temps d'acquisition court. L'avantage de l'ASL est que le contraste est endogène et donc que l'examen ne nécessite aucune intervention invasive (Talagala, Ye, Ledden, & Chesnick, 2004).

Elle se caractérise par le marquage des protons artériels. L'eau libre est utilisée comme traceur et elle est également utilisée pour la mesure du CBF. Les protons d'eau contenus dans le sang artériel sont marqués avant leur entrée dans le Field of View (FOV) au niveau du cou par inversion et cette inversion affecte le signal de l'IRM. Les images obtenues sont en T1 (Williams, Detre, Leigh, & Koretsky, 1992).

Une ou plusieurs impulsions de radiofréquence (RF) permettent de marquer les protons d'hydrogène de l'eau contenus dans le sang artériel. Ces impulsions RF provoquent une inversion de l'aimantation longitudinale. Dans un deuxième temps, la même acquisition est faite, sans marquage des protons au préalable. L'image obtenue par marquage est soustraite à l'image de contrôle. Le débit sanguin cérébral CBF est proportionnel à la différence de magnétisation obtenue par la soustraction des deux mesures.

L'ASL peut être de deux types. L'ASL continue (CASL) est induite par une impulsion d'inversion adiabatique grâce à une onde RF constante, à faible intensité. Son inconvénient est que le plan de coupe de marquage doit être le plus proche possible du plan de coupe d'intérêt. Le danger est d'introduire un effet de transfert de magnétisation et que le délai ne soit pas suffisant pour arriver aux coupes analysées. L'ASL pulsée (PASL) est basée sur une impulsion courte et le signal est recueilli pour une séquence en T1. Cette méthode est moins sensible que la CASL pour les effets de transferts magnétiques. C'est la technique couramment utilisée (Monet et al., 2008).

7.5. SPECT au Diamox®

L'imagerie moléculaire SPECT (single photon emission computed tomography) a été présentée pour la première fois par Kuhl et Edwards en 1963 (Hutton, 2014). De manière générale, le SPECT est la modalité d'imagerie de médecine nucléaire la plus utilisée pour l'étude hémodynamique cérébrale. Le radiopharmaceutique couple un traceur, le radionucléide Technécium 99m (^{99m}Tc), avec un vecteur, le hexa-méthyl-propyl-amineoxyne (HMPAO) (Vagal et al., 2009). Le SPECT prodigue des informations pour le diagnostic de maladies cérébrales pour les patients atteints de troubles vasculaires.

Le Diamox®, utilisé en traitement de glaucome, œdème et insuffisance respiratoire est associé au radiopharmaceutique ^{99m}Tc -HMPAO. Le principe actif est l'acétazolamide (Yamauchi et al., 2014). Elle est utilisée pour déterminer la réserve vasculaire cérébrale. Les tissus souffrant d'une ischémie présentent un taux d'absorption plus bas du radiopharmaceutique que les tissus qui sont irrigués de manière optimale. L'acétazolamide prodigue son effet maximum vingt minutes post-injection (Julius & Britz-Cunningham, 2004). Elle a un inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui agit comme un vasodilatateur des vaisseaux cérébraux. L'inhibition de l'anhydrase carbonique provoque une acidose qui induit une augmentation considérable de la CBF. Le médicament est généralement bien toléré, même si certains effets secondaires sont répertoriés, comme une acidose métabolique et une migraine. Les contre-indications à l'administration d'acétazolamide sont : une sensibilité à d'autres sulfamides, une perturbation des électrolytes et les pathologies hépatiques (Vagal et al., 2009).

Les effets indésirables sur le patient sont malheureusement nombreux. Premièrement, le ^{99m}Tc , dont la demi-vie est de six heures émet principalement des photons de 140 keV, un rayonnement gamma (γ) nécessaire à l'imagerie mais qui irradie le patient. Deuxièmement, l'administration de Diamox® n'est pas anodine à cause des effets secondaires et le médicament n'est pas accessible à tous selon les contre-indications que présentent les patients.

8. Matériel et méthode

Cette étude regroupe des données d'IRMf BOLD CO₂ d'anciens patients atteints de la maladie de Moyamoya (rétrospectifs) et des données de volontaires sains (prospectifs). Les volontaires ont réalisé l'examen deux fois, une première fois, dans les conditions standards avec une canule nasale et une seconde fois avec un masque à oxygène. Chacun des patients et des volontaires ont suivi le même paradigme d'inhalation du gaz enrichi au CO₂. Les séquences appliquées étaient également semblables, à la différence que les patients ont disposé d'une acquisition monoband et les volontaires d'une acquisition multiband. Cela signifie que les volontaires ont bénéficié d'un temps de répétition (TR) plus court.

Les données brutes acquises sur Siemens ont été travaillées succinctement par FSL (FMRIB Software Library) qui a permis d'extraire les valeurs des voxels significatifs et par un script de mathématiques créé sur MATLAB afin de d'extraire les variables et des graphiques où la fonction théorique est ajustée en fonction du signal. Les variables sont les éléments indicateurs de la qualité du signal qui seront comparées entre les patients et les volontaires.

Les analyses sont descriptives, grâce au « boxplot ». Les analyses statistiques sont, pour la comparaison canule vs masque, des tests d'échantillons paires et les analyses de corrélation. Pour la comparaison des canules entre les patients et les volontaires, des tests d'échantillons indépendants et régression linéaires ont été réalisés. Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique des HUG.

8.1. Échantillon

Les données rétrospectives concernent les examens de quinze patients atteints de la maladie de Moyamoya réalisés aux HUG entre février 2011 et juillet 2018, âgés entre 17 à 67 ans, (moyenne d'âge de $47 \pm 14,9$ ans). 60% sont des femmes et 40% sont des hommes.

Les données prospectives concernent quatorze volontaires. Les volontaires ont réalisé cet examen en 2018. Ils sont âgés de 21 et 61 ans (âge moyen de $30 \pm 11,8$ ans). 64% sont des femmes et 35% des hommes.

8.2. Technique et IRMf BOLD CO₂

Les patients ont réalisé un examen IRM sur une machine Siemens PRISMA 3T, antenne de tête à 20 canaux. Cette antenne offre plus d'espace pour le confort des patients. Pour commencer ils ont réalisé une séquence anatomique 3D T1 ou une 3D FLAIR (« Fluid Attenuation Inversion Recovery ») permettant de superposer la cartographie BOLD à des fins de référence. Dans un second temps, une séquence ASL permet d'obtenir les informations de perfusion cérébrale, en complément au BOLD. Enfin, la séquence BOLD a été réalisée avec une inhalation temporelle d'un mélange gazeux composé de 8% de CO₂, 20% d'O₂ et de 72% de N₂.

Les volontaires ont réalisé l'examen avec la même machine et antenne que les patients mais dans deux conditions différentes. Le premier examen s'est déroulé dans les conditions similaires aux patients, puis le second avec un masque à oxygène à la place de la canule nasale.

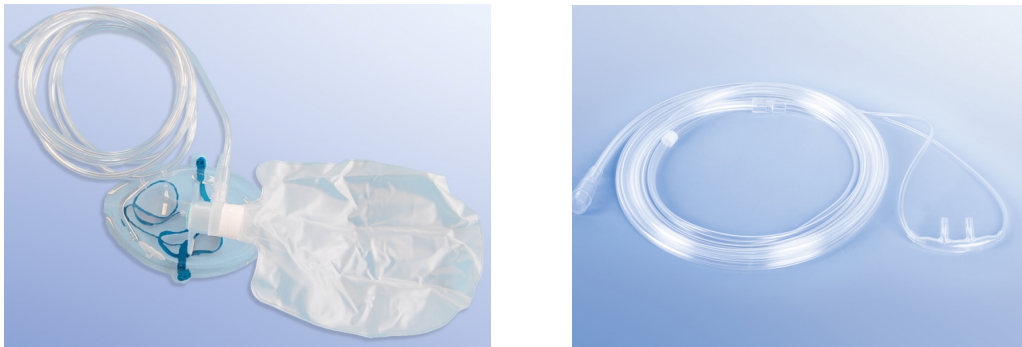


Figure 5, masque à oxygène à gauche et canule nasale à droite de la marque Dahlhausen®. Attention à bien retirer la partie métallique du masque avant de l'utiliser à l'IRM. Tiré de : Dahlhausen®, 2018.

La séquence BOLD a été répétée pendant toute la durée du paradigme qui posait deux conditions distinctes, l'une en respirant l'air ambiant et l'autre en respirant le mélange gazeux enrichi au CO₂.

Le paradigme est le suivant : 60 secondes de respiration d'air ambiant (OFF), 120 secondes d'inhalation de l'air enrichi au CO₂ (ON), 120 secondes de respiration d'air ambiant (OFF), 120 secondes d'inhalation de l'air enrichi au CO₂ (ON) et 120 secondes de respiration d'air ambiant (OFF).

Les séquences sont acquises en EG, echo planar (EPI), en axial avec 360 répétitions pour les volontaires et 180 répétitions pour les patients. La différence réside dans le système d'acquisition. Les patients ont bénéficié d'une acquisition monoband tandis que volontaires ont eu une acquisition multiband, qui permet de diminuer le TR.

- Patients : temps d'écho (TE) = 30 ms et TR = 3000 ms.
- Volontaires : TE = 30 ms et TR = 1500 ms.

Les coupes des volontaires et des patients sont épaisses de 3 millimètres et leur nombre est de 48.

Les reconstructions proposées par Siemens pour les données BOLD incluent une correction de mouvement (MoCo Series) et une analyse de régression multiples (Eval Series_GLM – General linear model). Des ROIs sont placés symétriquement dans les hémisphères cérébraux gauche et droit dans les lobes frontaux, temporaux, pariétaux et occipitaux afin d'obtenir une courbe temporelle du signal dans ces régions. La comparaison de ces courbes et l'analyse visuelle de la cartographie statistique permet au médecin radiologue d'établir une preuve de la baisse de la RCV.

8.3. Analyse dynamique de la réponse BOLD CO₂

FSL a été choisi car il est considéré comme une référence dans le domaine de l'analyse temporelle de l'IRMf. C'est un logiciel qui permet d'obtenir les valeurs des voxels significatifs du BOLD CO₂ et les outils FEAT fournissent une analyse basée sur des fonctions modèles que FSL ajuste par de multiples régressions (GLM). La convolution entre une fonction porte, qui est utilisée dans la reconstruction du signal temporel de Siemens, avec une fonction demi-gaussienne est la courbe temporelle obtenue sur FSL.

L'optimisation de la courbe temporelle est ajustée aux données obtenues par le BOLD CO₂. On l'appelle la fonction théorique (Figure 6). Elle est créée sur Matlab qui est un logiciel de calcul numérique. Un script a été réalisé par Sébastien Courvoisier, PdD au Centre d'imagerie Biomédicale de Genève. Elle est basée sur la méthode des moindres carrés.

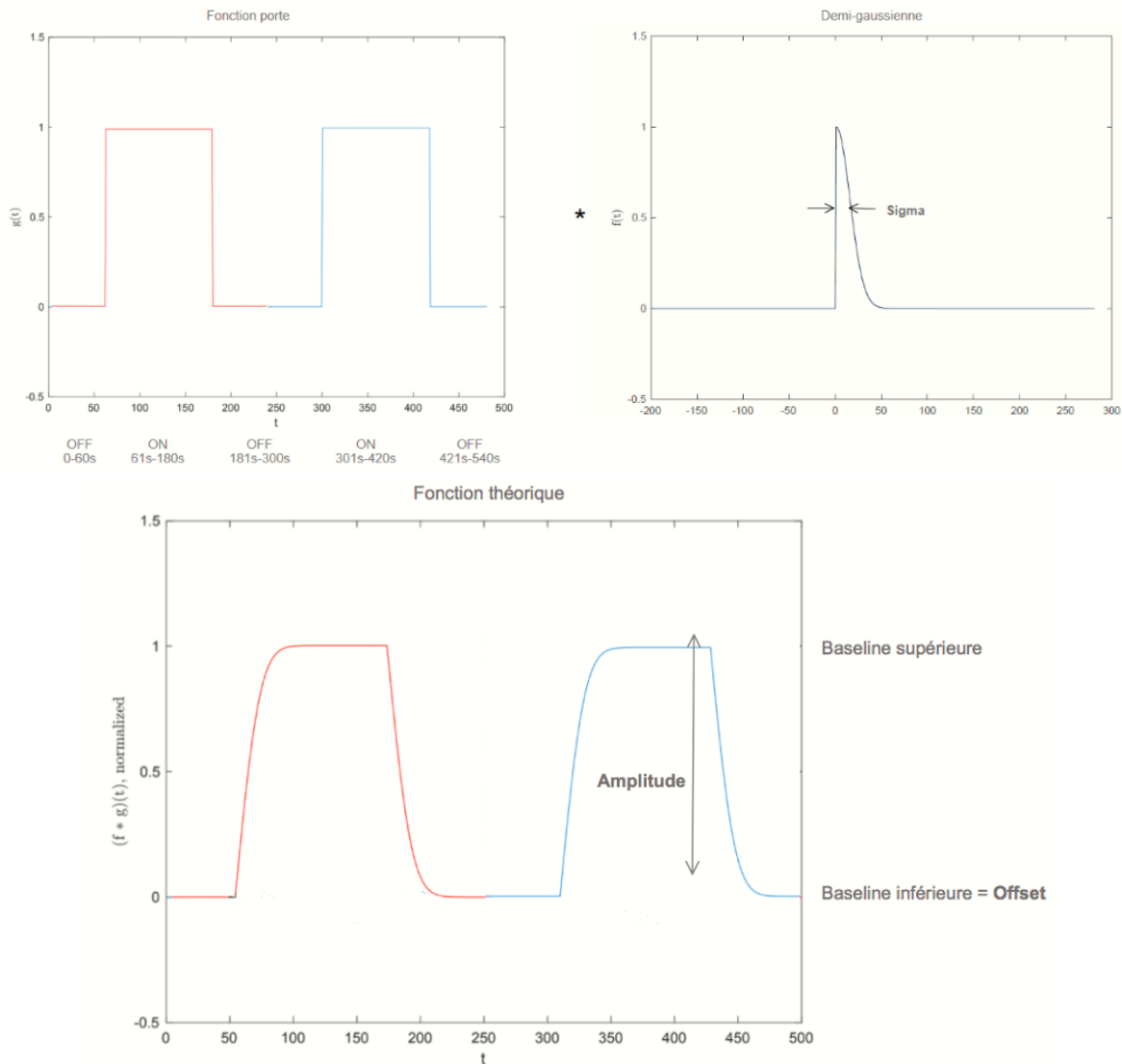


Figure 6, illustration de la double fonction BOLD CO₂ théorique (en bas), créée grâce à la convolution entre la fonction porte (en haut à gauche) et la demi-gaussienne (en haut à droite).

Le code couleur sur les graphiques représente l'examen BOLD séparé en deux moments ou paradigmes, de 0 à 220 secondes en rouge et de 221 à 540 secondes en bleu.

Quatre variables sont analysables :

- Offset = baseline

L'offset permet de calculer le signal relativement au fond. En effet, le signal BOLD CO₂ n'est pas mesuré à partir de 0 mais relativement à la baseline. Il est défini comme la médiane des valeurs durant la partie OFF du paradigme. Il permet d'identifier les autres variables. L'offset est de la même amplitude pour la même personne, que ce soit la première ou la seconde inhalation. Il ne sera pas analysé dans cette étude.

- Amplitude Δ

L'amplitude est la différence entre la baseline supérieure et la baseline inférieure. Afin de pouvoir comparer les amplitudes entre tous les patients et volontaires de l'étude, nous utilisons l'amplitude du signal normalisée :

$$\frac{\Delta}{Offset}$$

- Somme des erreurs au carré SSE (sum of square error)

La SSE est l'écart qu'il existe entre le signal mesuré et la fonction théorique ajustée. Plus elle est élevée, plus la différence entre le signal et la fonction théorique est grande. Elle n'est pas normalisée.

- Sigma

Le sigma est l'écart-type de la demi-gaussienne qui paramètre son étalement. L'étalement étant dans le domaine temporel, cela paramètre le temps de montée du signal dans la fonction théorique symétrique depuis la baseline inférieure à la baseline supérieure au début de chaque administration du mélange gazeux, puis, temps de descente de la baseline supérieure à la baseline inférieure.

Le graphique (Figure 7) obtenu après optimisation montre les signaux des voxels significatifs d'un volontaire portant un masque. Les deux paradigmes (rouge et bleu) sont superposés afin de faciliter la comparaison. La fonction théorique est ajustée automatiquement pour l'amplitude normalisée et le sigma.

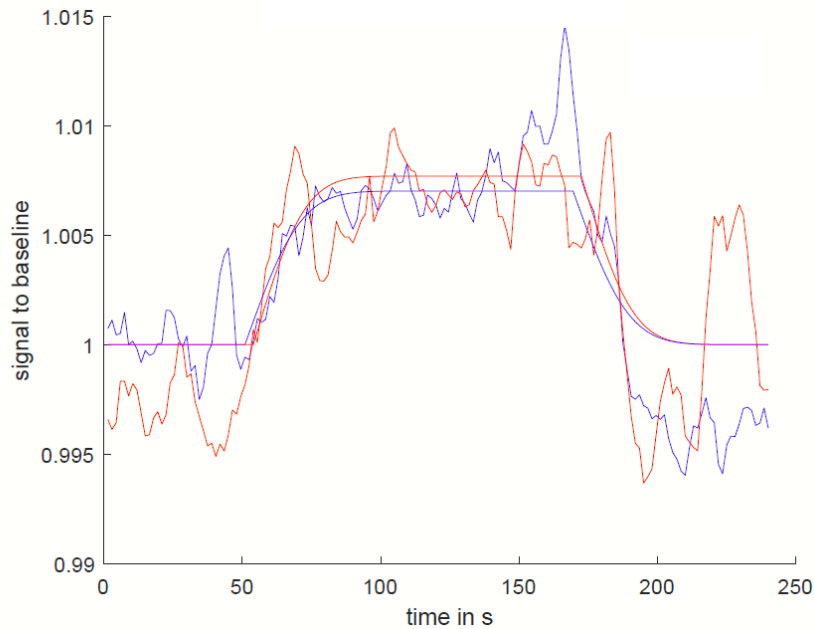
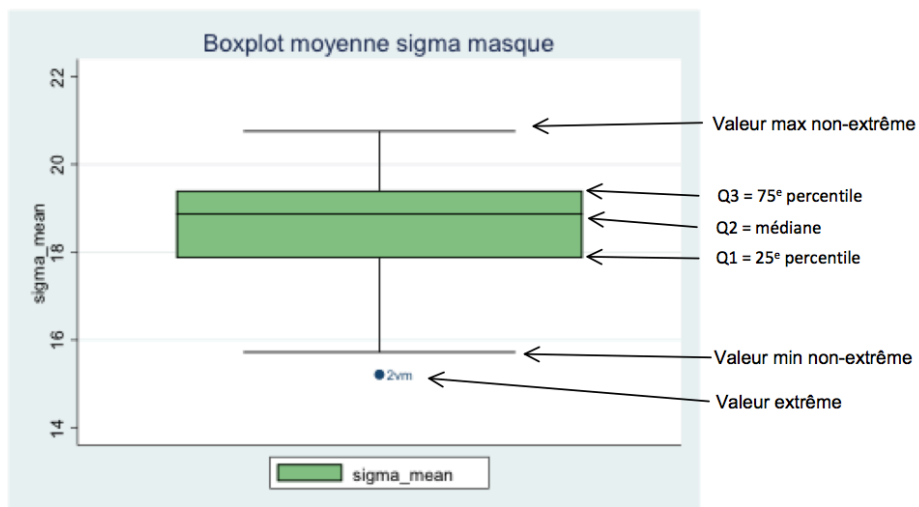


Figure 7, exemple de fonction théorique ajustée aux paramètres au signal BOLD pour chaque paradigme (rouge et bleu) d'un volontaire portant un masque.

8.4. Statistiques

Les tests statistiques sont réalisés grâce au logiciel STATA IC15.

Les données acquises pour les patients et les volontaires (canules et masques) font l'objet d'une statistique descriptive grâce au « boxplot » (Figure 8). Il permet d'identifier visuellement la médiane et les valeurs extrêmes.



Limite supérieure pour définir les valeurs extrêmes : $Q3 + 1,5 * (Q3 - Q1)$

Limite inférieure pour définir les valeurs extrêmes : $Q1 - 1,5 * (Q3 - Q1)$

Figure 8, exemple d'un « boxplot » avec les légendes théoriques des valeurs.

Les volontaires bénéficient d'un test d'échantillon pairés de Wilcoxon (pour échantillon $N < 30$; seuil $\alpha < 0,05$) afin de comparer les données canules nasale et masque à oxygène. L'hypothèse nulle H_0 = il n'y a pas de différence entre les deux ($p > 0,05$) et l'hypothèse alternative H_1 = il y a une différence entre les deux ($p < 0,05$). Ceci sera effectué pour l'amplitude, le sigma et la SSE.

Une corrélation de Pearson va permettre de déterminer si les variables des données (canules et masques) covarient et de quantifier la force de l'association. Le coefficient de corrélation linéaire de Pearson :

- Pour les valeurs négatives : -1 = forte ; -0,5 = modérée ; entre -0,5 et 0 = faible
- Nulle = 0
- Pour les valeurs positives : entre 0 et 0,5 = faible ; 0,5 = modérée ; 1 = forte

Les données des patients sont, dans un premier temps, analysées en fonction du diagnostic des lésions dont ils souffrent. Les diagnostics sont établis grâce à d'autres séquences IRM, comme le temps de vol TOF (« time of flight »), et les reconstructions T1 MIP (maximum intensity projection). Puis, les lésions sont comparées aux cartographies statistiques BOLD, ASL, aux résultats du SPECT afin de déterminer si le diagnostic final correspond aux lacunes de réserve vasculaire identifiées sur le BOLD, à la perfusion de L'ASL et au diagnostic SPECT ^{99m}Tc -HMPAO Diamox®, ces deux derniers étant considérés comme des références. Dans un second temps, les courbes de fonctions théoriques sont analysées visuellement.

La comparaison des données rétrospectives et prospectives se concentrera sur les canules nasales. Le test statistique adéquat est le test de la somme des rangs pour échantillons indépendants (pour échantillon $N < 30$; seuil $\alpha < 0,05$).

La régression linéaire simple multivariable est utilisée quand il existe un lien entre deux variables. On teste une hypothèse concernant un phénomène précis en fonction de la manipulation d'un facteur. La variable indépendante est celle qui est manipulée par l'investigateur chez les patients qui ont bénéficié d'une acquisition monoband et la variable dépendante est celle qui est mesurée chez les volontaires, qui ont eu une acquisition multiband. Voici les quatre critères qu'elle fournit :

- La statistique $F = \frac{\text{mean square mode}}{\text{mean square residual}}$
- La valeur p.
- R^2 = proportion de la variance de la variable dépendante expliquée par le modèle.
- Le coefficient permet d'établir une échelle entre la différence des données prospectives et rétrospectives.

9. Les résultats

9.1. Données rétrospectives

Les patients sont classés selon les lésions vasculaires dont ils souffrent (Tableau 1). Beaucoup d'entre eux ont plusieurs vaisseaux lésés, c'est pourquoi, les différentes sténoses sont réparties dans la colonne « Degré de sténose ». Le seuil de significativité est fixé selon le degré de sténose : pas significatif < 70% ; significatif > 70% ; subocclusion > 90% ; occlusion = 100%.

Tableau 1, résumé des données des patients. Légende des colonnes : « Réseau collatéral » ; « BOLD correspondant » ; « ASL correspondant » ; « SPECT » : + = positif ; - = négatif ; NA = Not available. Les diagnostics BOLD, ASL et SPECT ont été déterminés par le médecin radiologue en charge de l'examen. Il est basé sur l'ensemble des examens radiologiques.

Patient	Artères	Côté	Degré de sténose	Réseau collatéral	BOLD correspondant	ASL correspondant	SPECT
1	cérébrale moyenne	droite	occlusion	+	+	+	+
	carotide interne	gauche	non significatif	+	+	+	+
	cérébrale postérieure	gauche	occlusion	+	+	+	+
	cérébrale moyenne	gauche	non significatif	+	+	+	+
4	cérébrale moyenne	gauche	significatif	-	+	+	NA
5	cérébrale moyenne	bilatéral	occlusion	-	+	+	NA
7	carotide interne	droit	occlusion	-	+	+	NA
8	carotide interne	gauche	occlusion	-	+	+	NA
	cérébrale moyenne	gauche	occlusion	-	+	+	NA
9	carotide interne	bilatéral	occlusion	-	-	+	NA
	cérébrale moyenne	bilatéral	occlusion	-	-	+	NA
10	carotide interne	droit	occlusion	-	+	+	NA
	carotide interne	gauche	significatif	-	+	+	NA
11	carotide interne	droit	significatif	-	+	+	+
12	cérébrale moyenne	droit	non significatif	+	+	+	NA
13	cérébrale moyenne	bilatéral	occlusion	-	+	+	NA
	cérébrale antérieure	bilatéral	occlusion	-	+	+	NA
	cérébrale interne	gauche	non significatif	-	+	+	NA
14	carotide interne	droit	occlusion	-	+	+	NA
15	carotide interne	bilatéral	occlusion	-	+	+	NA
	cérébrale moyenne	bilatéral	occlusion	-	+	+	NA
16	cérébrale moyenne	gauche	occlusion	+	+	+	NA
	cérébrale antérieure	gauche	occlusion	+	+	+	NA
17	cérébrale moyenne	droit	occlusion	-	+	+	NA

9.1.1. Comparaison des lésions avec le diagnostic BOLD

Tableau 2, degré de la lésion en fonction du diagnostic BOLD.

Degré_sténose	BOLD		Total
	+	-	
non significatif	4	0	4
occlusion	15	2	17
significatif	3	0	3
Total	22	2	24

Parmi toutes les catégories de pathologies, vingt-deux lésions sur vingt-quatre ont un diagnostic BOLD correspondant au territoire lésé, ce qui représente un taux de réussite de 91,67%. Les deux lésions non diagnostiquées sont présentes chez le patient 9.

Le patient 9 n'a pas bénéficié d'un diagnostic BOLD correspondant à sa pathologie. Il souffrait d'une occlusion de l'artère carotide interne supra-clinoïdienne, d'une occlusion des artères moyennes et antérieures bilatérales et il a développé un réseau de collatérales. Il présente également une occlusion du siphon carotidien. L'examen s'est déroulé dans des conditions optimales. Toutefois, il n'est pas précisé dans le rapport si le patient était compliant. Une qualité de la respiration altérée peut aboutir à ce type de résultat.

9.1.2. Comparaison entre BOLD et ASL

Tableau 3, diagnostic BOLD en fonction du diagnostic ASL.

BOLD	ASL		Total
	+	-	
+	22	0	22
-	2	0	2
Total	24	0	24

Le diagnostic ASL correspondait, pour chaque patient, au diagnostic posé. Les territoires hypoperfusés sont marqués. Le patient 9, dont le BOLD n'a pas pu détecter les lésions, a bénéficié du diagnostic ASL en adéquation avec ses lésions.

9.1.3. Comparaison entre BOLD et MN

Tableau 4, diagnostic BOLD en fonction du diagnostic MN.

BOLD	SPECT		Total
	+	NA	
+	5	17	22
-	0	2	2
Total	5	19	24

Sur les quinze patients qui ont bénéficié d'un examen IRM BOLD et ASL, deux ont réalisé un examen de médecine nucléaire dans les jours proches. Il s'agit des patients 1 et 11. À deux, ils cumulent un total de cinq lésions dont les répercussions sont détectables au BOLD et au SPECT au ^{99m}Tc-HMPAO Diamox®.

Le patient 1 souffre d'une occlusion de l'artère cérébrale moyenne droite, d'une sténose à 50% de l'artère carotide interne gauche. L'artère cérébrale moyenne gauche est sténosée à 50% et il a développé un réseau de collatérales. Il a réalisé une acquisition SPECT au ^{99m}Tc-HMPAO Diamox® qui a révélé une importante hypoperfusion de l'hémisphère gauche sur tous les territoires. En revanche, le radiotracteur s'est normalement distribué dans l'hémisphère droit. L'injection de Diamox® montre une péjoration nette de la perfusion du parenchyme cérébral hémisphérique gauche par rapport à l'examen de base. Le diagnostic de médecine nucléaire correspond au diagnostic BOLD.

Le patient 11 a réalisé son examen de médecine nucléaire le même jour que le BOLD. L'acquisition SPECT effectuée avec du ^{99m}Tc-HMPAO Diamox® montre une perfusion inhomogène au détriment du côté droit correspondant. Cette hypoperfusion est toutefois partiellement réversible après administration du vasodilatateur avec une réserve vasculaire cérébrale globalement préservée, sauf au niveau putaminal et temporo-polaire droit, ce qui correspond au territoire que la carotide interne droite vascularise.

9.1.4. Analyse visuelle

L'analyse visuelle des graphiques des données rétrospectives montre que la fonction théorique ajustée s'accorde bien globalement avec les données des patients. Il y a toutefois des moments où le signal mesuré ne suit pas la fonction ajustée. Il y a des variations de signal causées par le SNR, la respiration et il y a aussi des « undershoots », un déficit de signal physiologique brutal en dessous de la baseline inférieure ou supérieure et des « overshoots », phénomène inverse de l'« undershoot » où le signal augmente subitement à cause d'une réponse physiologique. L'analyse des deux fonctions théoriques (rouge et bleu) et la superposition du signal (rouge et bleu) peut identifier les causes de ces variations de signal. Si les « undershoots » et les « overshoots » sont superposés, il s'agit d'un phénomène vasculaire. À l'inverse, une discordance de signal signifie un SNR péjoré ou un défaut expérimental,

comme une mauvaise respiration. Un signal fortement perturbé pourrait traduire d'un artéfact de mouvement. Le tableau de l'analyse visuelle, disponible en Annexe III, page 44 résume les tracés des signaux rouges et bleus, ainsi que les fonctions théoriques de tous les patients. L'analyse est qualitative et subjective.

On observe dans neuf cas sur treize des baisses du signal BOLD CO₂. Dans cinq cas, ils sont répétés aux deux paradigmes, ce qui les qualifie d'« undershoot ». Les quatre autres cas sont probablement influencés par le bruit. On identifie un cas d'artéfact de mouvement, le patient 12 qui présente une baisse de signal important à la fin du second paradigme. Dans sept cas sur treize, on observe des augmentations de signal en fin d'inhalation. Parmi ces sept cas, quatre sont répétés dans les deux paradigmes, des « overshoots », attestant d'un phénomène physiologique observé dans la littérature (Moonen et al., 1999).

Les variations du signal sont donc majoritairement induites par la réponse physiologique des sujets lors de l'étude de la RCV au BOLD CO₂.

9.1.5. Résumé de l'analyse rétrospective

La sensibilité de la séquence BOLD est tout à fait satisfaisante, avec un taux de concordance entre les artères lésées et les territoires dont la réserve vasculaire est diminuée de 91,6%. Le seul patient qui présente un BOLD négatif n'a pas, comme on pourrait l'imaginer, une sténose non significative. Il est atteint de plusieurs occlusions et la gravité des lésions impliquait une chirurgie.

La séquence ASL est fiable pour corroborer le diagnostic des sténoses et les hypoperfusions, car tous les patients testés ont montré des signes de perfusion en accord avec les sténoses et/ou les occlusions qu'ils présentent. En ce qui concerne la fiabilité du diagnostic du SPECT au Diamox®, plus de données aurait été souhaitable.

Les patients présentent beaucoup de variation de signal, des « undershoots » et des « overshoots ». Ces variations sont principalement physiologiques, car le signal du paradigme rouge et du paradigme bleu se superposent.

9.2. Données prospectives

Les données prospectives des volontaires sont analysées grâce à la statistique descriptive. Elle permet de résumer l'information de l'échantillon des volontaires et d'identifier ses propriétés. La première étape est d'analyser les données obtenues grâce à la canule nasale et grâce au masque à oxygène, entre le premier et le second paradigme. Une fois cela réalisé, les données des deux paradigmes ont été moyennées. Cette étape permet d'appréhender les données dans le fond, de justifier de moyenner les données grâce à une réussite de la reproductibilité et d'illustrer les différents éléments pouvant influencer la qualité du signal.

Puis, les données des canules moyennées ainsi que les données des masques moyennées ont été comparées afin de les analyser sur un plan statistique.

La première étape de l'analyse est d'évaluer la distribution des données :

1. Comparaison de la médiane et de la moyenne pour évaluer la symétrie des distributions. Plus elles sont proches, plus la distribution est symétrique.
2. Les « boxplots » de l'amplitude, du sigma et de la SSE informent sur la forme de la distribution et ils permettent d'identifier les valeurs extrêmes, s'il y en a.

Les graphiques et les données statistiques sont disponibles dans en Annexe IV, page 46.

9.2.1. Comparaison entre le premier et le second paradigme des canules et des masques

La distribution des données est satisfaisante pour les sigmas, canules et masques, pour l'amplitude, uniquement canules mais pas la SSE.

Le « boxplot » du sigma canule a identifié une valeur extrême supérieure : la volontaire 10 (Figure 9). Elle a des données supérieures à la norme, c'est-à-dire que le temps du signal à passer de la baseline inférieure à la baseline supérieure est plus long. La volontaire 10 prend environ 30 secondes pour attendre la baseline supérieure et la descente prend environ 50 secondes. La volontaire 10 est une femme de 23 ans qui est asthmatique.

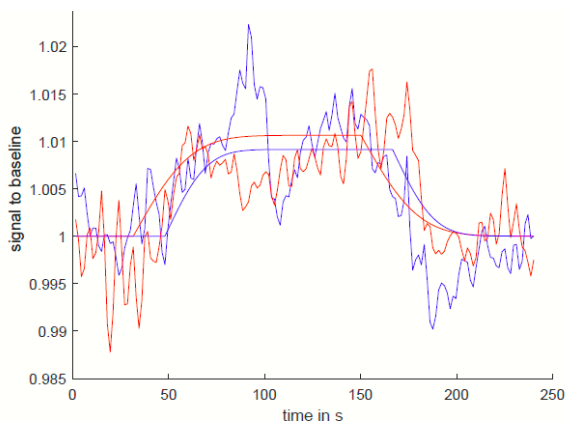


Figure 9, volontaire 10, canule.

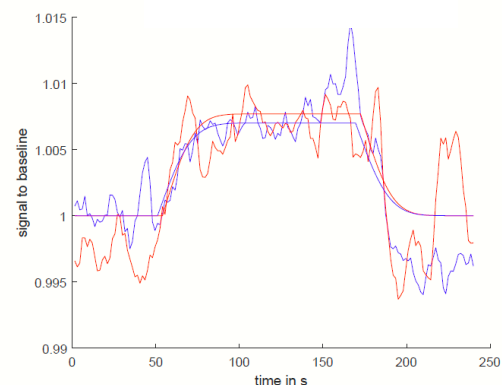


Figure 10, volontaire 2, masque.

Toutefois, elle disparaît lorsque l'on moyenne les valeurs des deux paradigmes de la canule, au profit du volontaire 2 (Figure 10) qui est présent comme valeur extrême inférieure pour le masque. Le temps de montée de la baseline inférieure à la baseline supérieure et la descente est rapide. Le volontaire 2 est un homme âgé de 60 ans, sportif.

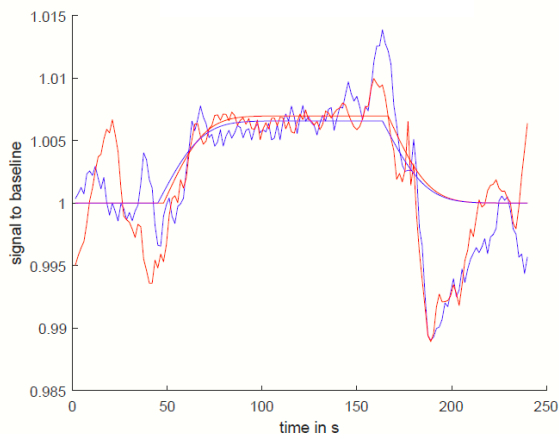


Figure 11, volontaire 11, canule.

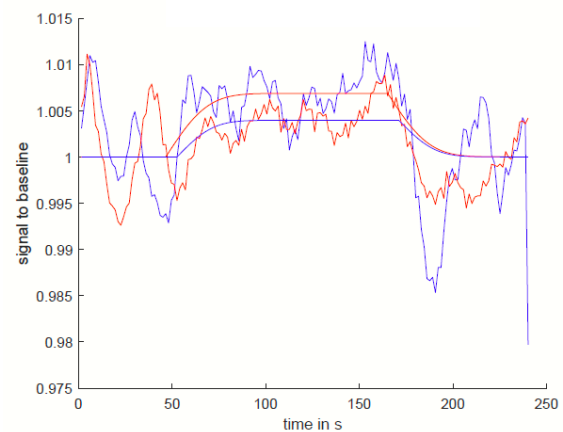


Figure 12, volontaire 11, masque

L'amplitude masque définit une valeur extrême inférieure : le volontaire 11 (Figure 12). On peut effectivement observer que l'amplitude de la fonction théorique ajustée bleue est moins élevée. Il disparaît une fois les données moyennées.

Les SSE des masques et des canules mesurées ont été fortement influencées par le volontaire 11 également. Le graphique (Figure 11) montre que le signal effectue un plateau lors de l'inhalation de gaz mais que, ponctuellement, il y a des « overshoots » et des « undershoots » importants à la fin de chaque session d'inhalation du gaz enrichi au CO_2 . Ces écarts entre les données et la fonction théorique ajustée provoquent une hausse de la SSE. Ce volontaire a donc montré des variations de signal, tant avec le masque qu'avec la canule. Visuellement, on peut affirmer que les variations de signal sont plus importantes avec la canule. Mais les variables moyennées abolissent cette valeur extrême. Les données sont normalement distribuées.

Résumé des comparaisons entre le premier et le second paradigme des canules et des masques

Le sigma, l'amplitude et le SSE montrent une similitude entre la fonction théorique rouge et la fonction théorique bleue qui permet de moyenner les valeurs, qui serviront à la suite des analyses de l'étude. La reproductibilité des données est vérifiée.

9.2.2. Comparaison des données canules avec les données masques

Tableau 5, comparaison des variables amplitudes, sigma et SSE en fonction de la médiane, de la déviation standard et des valeurs maximum et minimum. "C" = canule ; "M" = masque.

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
AmplitudeC	14	1.010068	.0023882	1.006763	1.014718
AmplitudeM	14	1.009322	.0021273	1.005415	1.013055
SigmaC	14	19.16055	1.254514	16.69857	21.37761
SigmaM	14	18.44647	1.640787	15.21171	20.75842
SSEC	14	7.989798	3.356759	3.820001	15.81878
SSEM	14	7.400179	3.905284	4.32369	19.59527

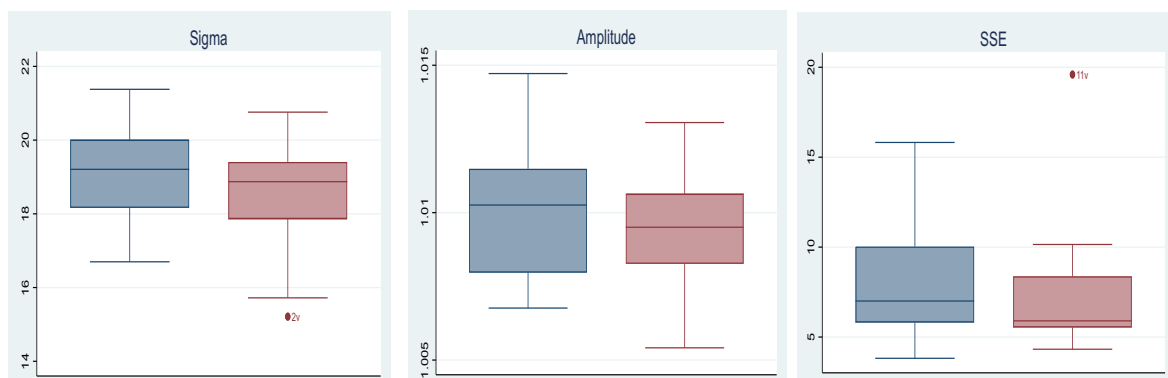


Figure 13, « boxplots » des données sigmas à gauche, des amplitudes au milieu et des SSE à droite, des volontaires. Les données obtenues par canules sont bleues et les données obtenues par un masque sont roses. Le sigma des masques présente le volontaire 2 comme valeur extrême inférieure. La SSE des masques montre le volontaire 11 comme valeur extrême supérieure.

Les « boxplots » des sigmas ont des médianes proches et les valeurs limites extrêmes supérieures et inférieures sont également proches. Pour l'amplitude, la médiane de la canule est légèrement plus élevée que celle du masque. Finalement, les données de la SSE obtenues grâce aux masques sont plus concentrées que celles obtenues par la canule. Les limites supérieures et inférieures sont très rapprochées et la médiane est plus basse. Il subsiste toutefois la présence du patient numéro 11 comme valeur extrême supérieure pour le masque. On peut en conclure qu'il y a un peu moins d'erreur grâce au masque à oxygène.

Pour le sigma, l'analyse statistique des rangs signés de Wilcoxon a établi que la $p = 0,1157$. Pour l'analyse statistique des rangs signés de Wilcoxon de l'amplitude, la valeur $p = 0,1478$. L'analyse statistique des rangs signés de Wilcoxon de la SSE a établi que la $p = 0,2318$. On peut donc considérer qu'il n'y a probablement pas de différence entre le signal du masque à oxygène et de la canule nasale pour les trois variables. Pour la SSE, on observe tout de même que les erreurs du masque sont moins dispersées mais qu'il est plus sensible aux valeurs extrêmes.

Le coefficient de corrélation de Pearson du sigma = 0,58. La relation est positive mais modérée. La dispersion des points autour de la ligne laisse supposer que la variabilité du sigma est intrinsèque aux volontaires. Le coefficient de corrélation de Pearson de l'amplitude = 0,83. La relation est positive et forte, tout comme la SSE, dont le coefficient de corrélation de Pearson = 0,86.

Résumé des comparaisons des données canules avec les données masques

Pour le sigma et l'amplitude, les deux systèmes ne présentent pas de différence significative. Toutefois, le corps du « boxplot » de l'amplitude du masque est plus étroit que celui de la canule, ce qui signifie que les données sont concentrées et moins éparpillées. Il est possible que la variabilité anatomique des patients provoque une distribution de gaz moins contrôlée avec la canule nasale qu'avec un masque, qui a l'avantage de cloisonner les voies respiratoires. On soulèvera également que les valeurs SSE du masque sont légèrement inférieures à celles de la canule – si l'on ne tient pas compte du volontaire 11 dont la SSE est à 19. Le masque a donc un peu moins d'erreurs que la canule.

9.3. Comparaison des données prospectives avec les données rétrospectives

Remarque : le patient 1 ne fait pas partie de cette comparaison car les paramètres techniques de son examen ne permettent pas de réaliser les reconstructions sur Matlab. En effet, son TR = 3180 et TE = 30. Le TR a augmenté car le nombre de coupe est différent et donc le nombre de répétition n'est pas comparable avec les données prospectives.

Cette partie de l'analyse se concentre sur la comparaison des données prospective et rétrospectives. Les patients ayant réalisés leur examen avec une canule nasale, les données prospectives ne concernent que celles obtenues par les canules.

Tableau 6, comparaison des variables amplitude, sigma et SSE en fonction de la médiane, de la déviation standard et des valeurs maximums et minimum. "V" = volontaires ; "P" = patients.

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
AmplitudeV	14	1.010068	.0023882	1.006763	1.014718
AmplitudeP	13	1.005063	.0018033	1.002138	1.007594
SigmaV	14	19.16055	1.254514	16.69857	21.37761
SigmaP	13	19.04025	2.002079	15.37392	22.80431
SSEV	14	7.989798	3.356759	3.820001	15.81878
SSEP	13	7.177552	4.229968	3.176493	17.88412

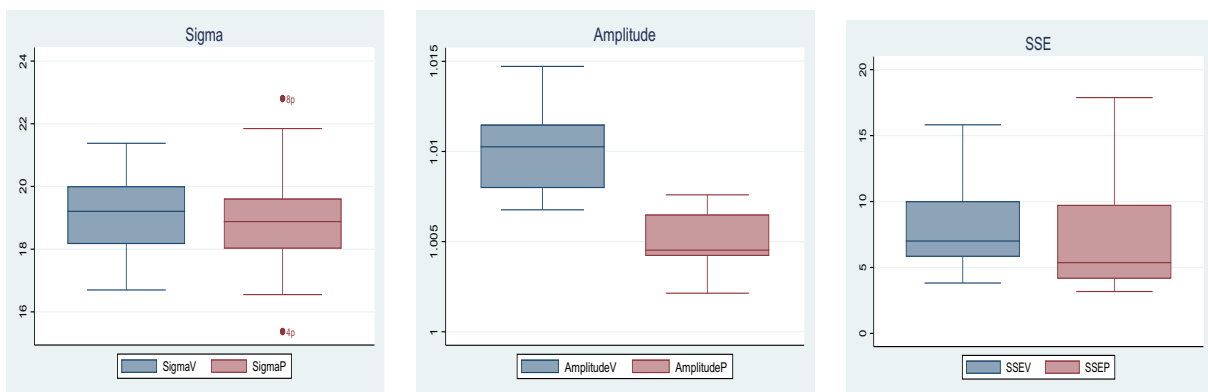


Figure 14, « boxplot » des données sigmas à gauche, des amplitudes au milieu et des SSE à droite. Les données obtenues par les volontaires (prospectives) sont bleues et les données obtenues par les patients (rétrospectives) sont roses. Le sigma des patients identifie une valeur extrême supérieure, le patient 8 et une valeur extrême inférieure, le patient 4.

La distribution sigma des variables prospectives et rétrospectives est normale. Les médianes et les moyennes sont proches. L'histogramme montre que les données se superposent dans la même fourchette de valeur. Les « boxplots » le confirme. Il nous montre aussi que les données des patients ont une valeur extrême inférieure, le patient 4 (Figure 15) et une valeur extrême supérieure, le patient 8 (Figure 16).

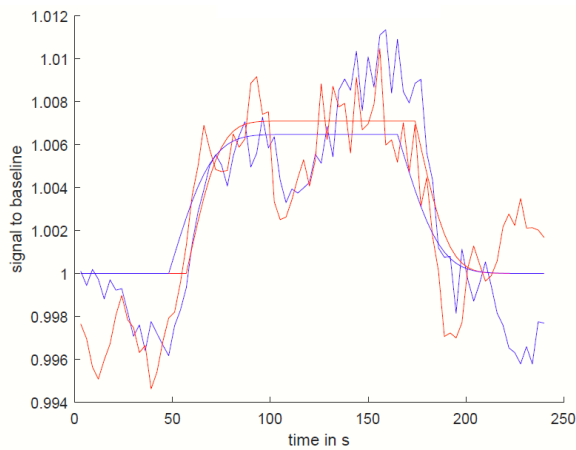


Figure 15, patient 4.

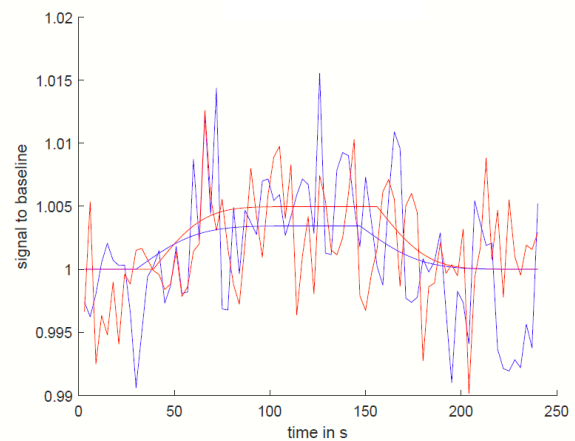


Figure 16, patient 8.

Le patient 4 a un sigma bas car le temps de d'activation et de désactivation est court. Il dure environ 40 secondes en tout, tandis que le temps du sigma du patient 8 est de 80 secondes environs. Le patient 4 a un signal très marqué ce qui a permis à la fonction théorique de s'accorder correctement. Le patient 8, en revanche, montre un signal très bruité, où le CO₂ semble n'avoir eu que peu d'effet. Ces patients sont des hommes, nés entre 1944 et 1947 ayant réalisés cet examen la même année. Le patient 8 présente une occlusion des artères carotide interne et moyenne gauches. Le territoire de ces artères concerne le côté externe de l'hémisphère gauche, et induit un déficit d'alimentation des artères cérébrales antérieures, choroïdiennes antérieures et communicantes postérieures (Neuranat, 2018).

Tout comme le sigma, les données de l'amplitude sont normalement distribuées, à la différence que l'histogramme montre une différence des fourchettes de valeurs entre les volontaires et les patients et cela se confirme avec les « boxplots ». Les données prospectives ont une amplitude plus haute que celle des données rétrospectives. La médiane des volontaires se situe à 1,01, tandis que celle des patients est à 1,004. La distribution de la SSE est normale également, on peut noter toutefois que les données prospectives sont légèrement moins dispersées que celle des données rétrospectives.

L'analyse statistique sigma de la somme des rangs de Wilcoxon trouve une valeur $p = 0,6979$ et pour la SSE, la valeur $p = 0,1585$. Il n'y a probablement pas de différence de sigma et de SSE entre les patients et les volontaires. Mais l'analyse statistique de la somme des rangs de Wilcoxon de l'amplitude trouve une valeur $p = 0$. Il y a une

différence statistique entre l'amplitudes des données prospectives et rétrospectives, qui est observable sur le « boxplot ».

Tableau 7, données des régressions linéaires du sigma, de l'amplitude et de la SSE.

Sigma	Amplitude	SSE
F(1,11)=0,65	F(1,11)=0,20	F(1,11)=0,60
p = 0,4372	p = 0,6601	p = 0,4534
R ² = 0,0558	R ² = 0,0182.	R ² = 0,0521
Le coefficient = -0,362454. Quand on augmente d'une unité le sigma rétrospectif, on diminue de -0,362454 unité le sigma prospectif.	Le coefficient = 0,098. Quand on augmente d'une unité l'amplitude rétrospective, on augmente de 0,098 unité l'amplitude prospective.	Le coefficient = 0,2796421. Quand on augmente d'une unité la SSE rétrospective, on augmente de 0,2796421unité la SSE prospective.

Aucune des régressions linéaires n'est statistiquement significative. Les coefficients R² montrent une association nulle pour les trois variables. Cela signifie que les données des volontaires et des patients ne sont pas associées.

Résumé des comparaisons des données des volontaires et des patients

La comparaison montre que les différences du sigma et de la SSE ne sont pas statistiquement significatives. Les valeurs extrêmes du sigma sont concentrées sur les patients, à cause des lésions dont ils souffrent.

L'amplitude des volontaires est plus haute que celle des patients, tout comme la médiane. Le test de la somme des rangs de Wilcoxon confirme qu'il y a une différence statistiquement significative entre les patients et les volontaires. Cette différence confirme la fiabilité de l'examen IRM BOLD CO₂ pour l'étude de la RCV dans un contexte de maladie de Moyamoya.

10. Discussion

L'analyse des données rétrospectives devait permettre d'éclaircir plusieurs points. Le premier était de confirmer que le diagnostic BOLD CO₂, qui est utilisé en routine clinique dans un bilan pré-chirurgical, concorde avec le diagnostic final et si les indications qu'il fournit permettent d'établir un plan de revascularisation en adéquation avec les lésions. D'après les données que nous avons, quatorze patients sur quinze ont obtenus un diagnostic correct.

Le seuil de significativité des sténoses est déterminé en fonction de la nécessité de pratiquer une chirurgie EC-IC. Le BOLD CO₂ est utilisé dans le cas de sténose significative, donc à partir du 70% de rétrécissement de la lumière du vaisseau. Le patient 18 est un exemple de cas où le BOLD CO₂ a été réalisé alors qu'il n'a pas de sténose significative – 30% à l'origine de la carotide interne gauche et 40% à l'origine de la carotide interne droite – et les résultats du BOLD montrent une symétrie de la RCV dans les deux hémisphères. Les sténoses sont également symétriques ; il est par conséquent difficile de voir une diminution de signal significative, surtout si les sténoses n'ont pas un degré d'occlusion significatif. Il est donc raisonnable d'épargner cet examen aux patients dont les sténoses ne sont pas significatives.

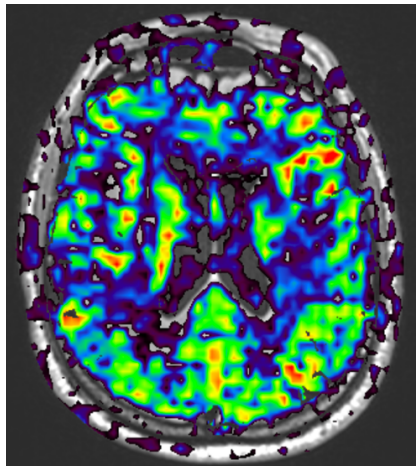


Figure 17, BOLD CO₂ axial patient 18.

Il est intéressant de présenter un cas où la RCV évaluée par le BOLD CO₂ est dans les limites de la norme pour un patient atteint de Moyamoya à un stade très avancé. Le patient 9 souffrait d'occlusions des artères carotides internes terminales supra-clinoïdiennes, des artères cérébrales moyennes et antérieures bilatérales. Ces données datent du mois de janvier 2013. La cartographie BOLD CO₂ montre une RCV symétrique, avec éventuellement des absences de signal modérées dans les régions frontales et pariétales. Le graphique de ces données (Figure 18) montre un signal très irrégulier, qui peut être causé par un défaut expérimental, que ce soit une canule mal placée ou une erreur dans le paradigme de délivrance du gaz. Le signal effectue de grandes amplitudes, rappelant les phases d'inspiration et d'expiration. De plus, ces phases sont compatibles avec le temps correspondant à un cycle respiratoire (environ 20 secondes).

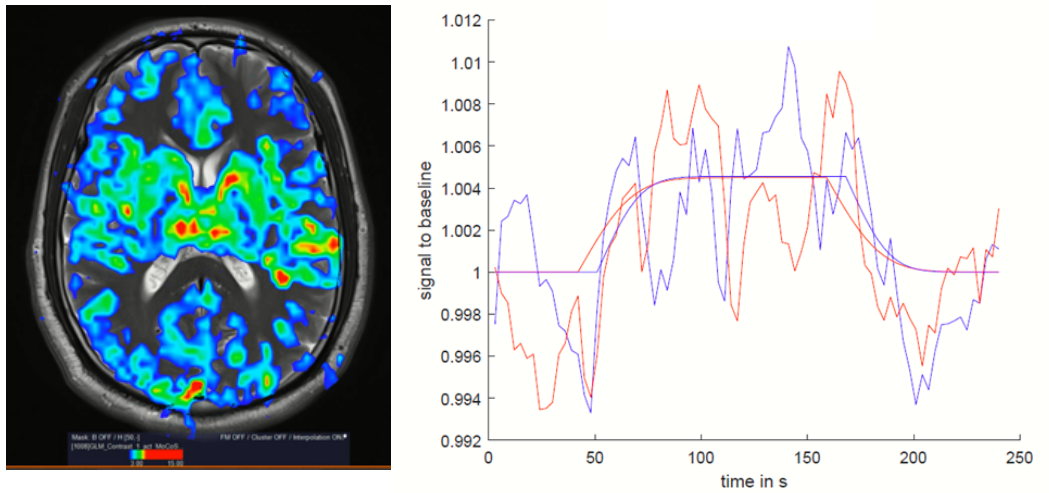


Figure 18, BOLD CO₂ axial (à gauche) et graphique (à droite) du patient 9.

L'analyse visuelle a permis de mettre en lumière plusieurs aspects du signal intéressants. Premièrement, les données montrent un signal irrégulier avant, après ou pendant l'inhalation. Toutefois, il est parfois difficile de garantir que les variations de signal sont attribuables aux « undershoots » ou « overshoots », phénomène causé par la réactivité vasculaire, plutôt qu'au SNR ou aux artefacts de mouvement. Nous nous sommes basés sur la forme du signal et de sa reproductibilité entre le premier et le second paradigme pour répondre à cette question. Le stress peut avoir provoqué une respiration difficile chez les patients et une hyperventilation peut causer ce type de signaux. Les « undershoots » post-inhalation peuvent être causés par la modification du volume sanguin qui est plus lente que les changements de flux sanguin. Les « undershoots » pré-inhalation impliquent une augmentation rapide du volume des capillaires et des veines (Moonen et al., 1999). Les baisses de signal très abruptes peuvent être le signe d'un artefact de mouvement, en particulier si les signaux des paradigmes ne sont pas superposés. Il est important de rappeler que les conditions d'examen sont primordiales à l'obtention d'une qualité des données optimale et à l'analyse des données. Le patient 9 a probablement eu un problème pendant l'inhalation du gaz car le graphique montre un signal peu structuré ou très bruité.

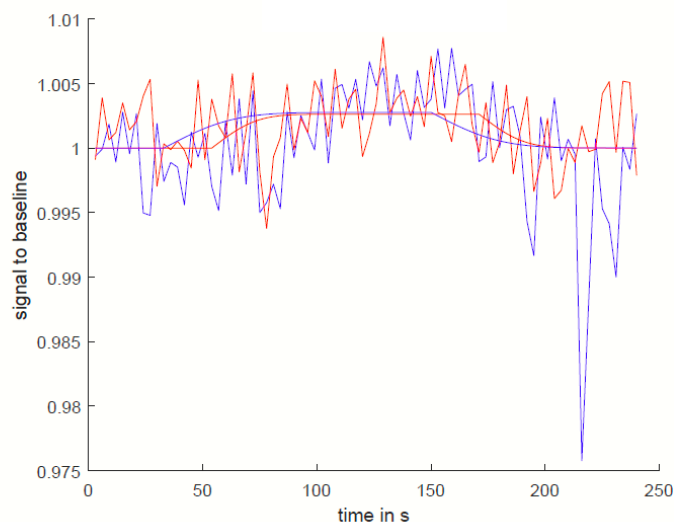


Figure 19, patient 12 qui a bougé la fin de la deuxième série d'inhalation. On observe une forte baisse de signal à la fin du second paradigme.

Ensuite, les fonctions théoriques ne sont généralement pas totalement superposées. Le patient 12 présente un signal extrêmement bruité mais si les fonctions théoriques n'augmentent pas et ne diminuent pas en même temps, c'est parce que la respiration du patient n'est pas synchronisée avec le début du paradigme.

Les données ASL sont, comme le BOLD, une source fiable de données car 100% des rapports radiologiques de l'ASL correspondent au diagnostic. En ce qui concerne les examens SPECT-HMPAO au Diamox®, il est difficile de tirer des conclusions générales sur l'utilité de cet examen.

Les données prospectives ont donné beaucoup d'éléments qui vont être développés ici. Le sigma est, de manière générale, bien distribué chez les volontaires. Pour la canule, on relève que, la volontaire 10 présente une valeur extrême à la première inhalation mais elle disparaît à la moyenne des deux. Elle a 23 ans et a un BMI de 23,5. Elle a des tendances asthmatiques, il est possible qu'elle soit moins sensible au CO₂ et que la dilatation de ses vaisseaux soit plus lente. Le volontaire 10 prend environ 30 secondes pour atteindre la baseline supérieure et la descente à la baseline inférieure dure environ 50 secondes. Pour le masque, le volontaire 2 a un sigma plus bas que les autres. Le temps de montée est très rapide. Il fait souvent du sport en extérieur, en montagne et présente peut-être un taux de globules rouges plus important que la moyenne, ce qui permet de transporter l'oxyhémoglobine en plus grande quantité. Le contraste du signal avec la déoxyhémoglobine pourrait fournir un sigma de cette rapidité.

L'amplitude est, tout comme le sigma, bien distribuée. Il est cependant important de noter un facteur qui peut altérer considérablement la qualité de l'examen : il s'agit du phénomène de la variabilité du signal qui influence

grandement l'amplitude du signal. Le volontaire 11 a un « undershoot » important à la fin de la 2^{ème} inhalation ce qui a provoqué une baisse de l'amplitude.

La SSE aussi est influencée par les « undershoots ». Le volontaire 11 a le SSE la plus élevée à cause des « undershoots » et probablement à cause de celui qui s'est produit après la fin du second paradigme qui est très important. Il est important que les artefacts de mouvement soient contrôlés et que le patient ait les indications nécessaires afin de maintenir une respiration régulière et une position immobile pendant toute la durée de la séquence.

Les analyses statistiques réalisées pour comparer les différences de signal entre masques à oxygène et canules nasales ne montrent pas de différence statistique significative. Cependant, les volontaires ont affirmé préférer le système du masque à oxygène pour délivrer le gaz car la sensation était moins désagréable qu'avec la canule nasale. Cette dernière aurait l'inconvénient de prodiguer une sensation de gêne et une envie de gratter, tandis que le masque est plus confortable. En effet, le mélange gazeux utilisé a une composition différente de l'air, en plus de la plus haute proportion de CO₂ au détriment de N₂. L'air est composé 78% de N₂, de 21% d'O₂ et de moins de 1% de CO₂, de méthane et des gaz rares et elle contient de l'humidité. Cette humidité manque au mélange gazeux utilisé dans le protocole BOLD et est la source de la gêne et la froideur ressentie par les patients et les volontaires.

La comparaison des données prospectives avec les données rétrospectives a montré pour le sigma que le patient 4 a le sigma le plus court et le patient 8 a le sigma le plus long. Le patient 4 souffre d'une sténose significative dans l'artère cérébrale moyenne gauche mais il n'est pas le cas de l'étude le plus sévère. Le cas le plus sévère est le patient 12, qui souffre de sténoses non-significatives de l'artère cérébrale moyenne droite mais il a développé un réseau de collatérales, ce que n'a pas le patient 4. Le réseau de collatérales retarde la montée du signal. Le patient 8 n'est pas le patient le plus sévèrement atteint mais il est le patient le plus âgé. Il avait 67 ans lorsqu'il a réalisé cet examen. Ses vaisseaux ont baissé en réactivité.

Les données de l'amplitude ont montré une différence qui est statistiquement significative. Il y a plusieurs raisons à cela. Premièrement, les volontaires étant des personnes saines, le signal prend plus d'ampleur que celui des patients. Si nous comparons les amplitudes du patient 4 et du patient 8, le patient 8, atteint de sévères sténoses a une amplitude bien plus réduite que celle du patient 4, qui souffre d'une sténose serrée de l'artère cérébrale moyenne gauche. D'autres facteurs peuvent influencer l'amplitude, comme l'âge, l'hypertension qui diminue l'effet global de la dilatation des vaisseaux ou encore la consommation de cigarettes. De plus, les volontaires sont plus compliant que les patients. Ils comprennent les consignes et respirent normalement.

Les variables sigma et SSE n'indiquent pas qu'il y ait une différence statistique entre les données des volontaires et des patients. Cela est d'autant plus motivant que le système global de l'examen est compatibles avec les patients et les volontaires.

11. Conclusion

Pour conclure, il a été montré qu'il n'y a pas de différence statistique significatives entre l'administration du gaz enrichi au CO₂ par canule nasale ou par masque à oxygène. Toutefois, il serait intéressant de compléter ces données avec une mesure du CO₂ expiré, qui serait proportionnel à l'effet physiologique. De cette manière, le chercheur saurait exactement quel quantité le patient a reçu entre le masque et la canule et la comparaison n'en serait que plus efficace.

L'amplitude est la seule variable qui ait montré une différence statistique entre les patients et les volontaires. Il y a plusieurs raisons à cela et celle qui est la plus importante à souligner est que les volontaires sont sains et que les patients sont atteints de vasculopathies qui interviennent directement sur l'amplitude globale que peut prendre le signal. Il est donc naturel de trouver des différences entre ces deux groupes. Ensuite, cette différence atteste de la fiabilité de l'examen pour le diagnostic de la RCV. L'absence de différence significative de la constante de temps (sigma) entre les patients et les volontaires sains indique que le modèle dynamique obtenu sur les volontaires est valide pour l'analyse de la RCV des patients atteints de la maladie de Moyamoya. Pour finir, les facteurs influençant le plus le signal et les variables mesurées sont : le bruit, les « undershoots / overshoots » et les artefacts de mouvement. Ils influencent l'amplitude en la tirant vers bas et biaisant finalement l'intensité du signal. Ils influencent la SSE qui est idéalement la plus petite possible.

Il est donc important que les patients soient bien préparés à cet examen, d'autant plus que l'inhalation de gaz par intermittence peut-être un facteur perturbant supplémentaire à un examen de base déjà impressionnant. Pour optimiser les chances d'un examen qui se déroule bien, il serait possible de faire inhaler au patient, hors machine, le mélange gazeux à travers un des deux systèmes. La qualité et la régularité de la respiration est essentielle et elle est plus facilement obtenue si le patient est en confiance et qu'il est préparé. Son confort est essentiel, d'ailleurs, les volontaires ont tous affirmé qu'ils préféreraient l'administration du gaz par le masque à oxygène plutôt que la canule nasale, à cause de la sensation de froid et de sécheresse. Dans le masque, le mélange gazeux peut se « détendre » avant d'être inhalé par le patient, ce qui n'est pas le cas par la canule. Des systèmes de réchauffement et d'humidification de gaz pourraient être installés, pour autant que la sécurité soit respectée.

12. Remerciements

J'adresse mes sincères et chaleureux remerciements à François Lazeyras, directeur du Centre d'Imagerie Biomédicale, Professeur à l'Université de Genève de m'avoir offert l'opportunité de mener à bien ce projet. Son implication s'est traduite par un soutien réellement précieux pour la réalisation ce travail de Master.

Je tiens également à exprimer ma sincère reconnaissance à la Dr. Maria Isabel Vargas, cheffe de l'unité de neuroradiologie aux Hôpitaux Universitaires de Genève, pour ses conseils et son expérience. Son investissement a été indispensable à la réalisation et la finalisation de ce travail.

Ensuite, je témoigne ma gratitude à Sébastien Courvoisier, PhD au Centre d'Imagerie Biomédicale, qui m'a fourni des outils et des explications pour le traitement des données. Son temps et sa patience ont été réellement bénéfiques pour mener à bien ce projet.

Merci au Professeur Jean-Noël Hyacinthe pour son implication dans ce travail et grâce à qui ce projet a vu le jour.

Un grand merci aux personnes qui se sont portées volontaires pour cette étude, sans qui l'analyse du paradigme n'aurait pas pu être réalisée.

Finalement, mes dernières pensées sont tournées vers ma famille et mes amis qui m'ont soutenue et épaulée pendant toute la durée de ce travail.

13. Bibliographie

- Frahm, J., Haase, A., & Matthaei, D. (1986). *Rapid NMR imaging of dynamic processes using the FLASII technique. Magnetic Resonance in Medicine*. doi:10.1002/mrm.1910030217
- Hertza, J., Loughan, A., Perna, R., Davis, A. S., Segraves, K., & Tiberi, N. L. (2014). *Moyamoya disease: a review of the literature. Applied Neuropsychology*. doi:10.1080/09084282.2012.721147
- Hutton, B. F. (2014). The origins of SPECT and SPECT/CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 41(1), 3-16. doi:10.1007/s00259-013-2606-5
- Julius, B., & Britz-Cunningham. (2004). *Diamox Imaging of the Brain*. Accès http://www.med.harvard.edu/JPNM/TF03_04/Feb3/WriteUp.html
- Liu, P., De Vis, J., & Lu, H. (2018). *Cerebroractivity (CVR) MRI with CO2 challenge: A Technical Review. NeuroImage*. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.03.047
- Mancini, J. (2006). *Orphanet: Maladie de Moyamoya*. Accès [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=2373&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=moyamoya&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Maladie-de-Moyamoya&title=Maladie%20de%20Moyamoya&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=2373&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=moyamoya&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Maladie-de-Moyamoya&title=Maladie%20de%20Moyamoya&search=Disease_Search_Simple)
- Monet, P., Franc, J., Saliou, G., Brasseur, A., Demuyneck, F., Vallée, J. N., ... Lehmann, P. (2008). ABC de « l'ASL » : la perfusion cérébrale sans injection par marquage de spin artériel. *Journal de Radiologie*, 89(10), 1577. doi:10.1016/S0221-0363(08)76897-5
- Moonen, C. T. W., Bandettini, P. A., & Aguirre, G. K. (Éd.). (1999). *Functional MRI. Berlin*. New York: Springer.
- Neuranat. (2018). *Morphologie - Vascularisation : Artère cérébrale moyenne*. Accès <http://www.chups.jussieu.fr/ext/neuranat/morphologie/vascularisation/vascularisation08.html>
- Pellaton, A., Bijlenga, P., Bouchez, L., Cuvinciuc, V., Barnaure, I., Garibotto, V., ... Haller, S. (2016). CO2 BOLD assessment of moyamoya syndrome: Validation with single photon emission computed tomography and positron emission tomography imaging. *World Journal of Radiology*, 8(11), 887. doi:10.4329/wjr.v8.i11.887
- Peterson, E. C., Wang, Z., & Britz, G. (2011). Regulation of Cerebral Blood Flow. *International Journal of Vascular Medicine*, 2011. doi:10.1155/2011/823525
- Pillai, J. J., & Mikulis, D. J. (2015). Cerebrovascular Reactivity Mapping: An Evolving Standard for Clinical Functional Imaging. *American Journal of Neuroradiology*, 36(1), 7-13. doi:10.3174/ajnr.A3941
- Rupareliya, C., & Lui, F. (2018). *Moyamoya Disease. In StatPearls. Treasure Island (FL)*. StatPearls Publishing. Accès <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535455/>
- Talagala, S. L., Ye, F. Q., Ledden, P. J., & Chesnick, S. (2004). Whole-brain 3D perfusion MRI at 3.0 T using

CASL with a separate labeling coil. *Magnetic Resonance in Medicine*, 52(1), 131-140.

doi:10.1002/mrm.20124

Toyran, N., Zorlu, F., Dönmez, G., Öge, K., & Severcan, F. (2004). Chronic hypoperfusion alters the content and structure of proteins and lipids of rat brain homogenates: a Fourier transform infrared spectroscopy study.

European Biophysics Journal, 33(6), 549-554. doi:10.1007/s00249-004-0396-1

Vagal, A. S., Leach, J. L., Fernandez-Ulloa, M., & Zuccarello, M. (2009). The Acetazolamide Challenge:

Techniques and Applications in the Evaluation of Chronic Cerebral Ischemia. *American Journal of Neuroradiology*, 30(5), 876-884. doi:10.3174/ajnr.A1538

Villien, M. (2012). *Méthodologie et application de l'imagerie de la perfusion cérébrale et de la vasoréactivité par*

IRM (phdthesis). Université de Grenoble. Accès <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00906771/document>

Williams, D. S., Detre, J. A., Leigh, J. S., & Koretsky, A. P. (1992). Magnetic resonance imaging of perfusion

using spin inversion of arterial water. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(1), 212-216. Accès <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC48206/>

Yamauchi, M., Imabayashi, E., Matsuda, H., Nakagawara, J., Takahashi, M., Shimosegawa, E., ... Iida, H.

(2014). Quantitative assessment of rest and acetazolamide CBF using quantitative SPECT reconstruction and sequential administration of 123I-iodoamphetamine: comparison among data acquired at three institutions. *Annals of Nuclear Medicine*, 28(9), 836-850. doi:10.1007/s12149-014-0879-9

14. Annexes

14.1. Annexe I : tableau des données des patients

filename	amplitude_p1	sigma_p1	offset_p1	SSE_p1	amplitude_p2	sigma_p2	offset_p2	SSE_p2
10_tsplotc_zstat1.txt	1,007	18,889	9184,231	4,616	1,006	20,215	9184,231	5,948
11_tsplotc_zstat1.txt	1,006	21,209	9040,825	4,230	1,007	16,552	9040,825	4,064
12_tsplotc_zstat1.txt	1,003	15,281	8464,576	27,156	1,003	23,736	8464,576	8,612
13_tsplotc_zstat1.txt	1,009	20,059	8540,977	3,031	1,007	15,975	8540,977	3,322
14_tsplotc_zstat1.txt	1,005	17,716	9547,656	6,861	1,004	19,918	9547,656	12,650
15_tsplotc_zstat1.txt	1,004	24,921	8363,948	3,414	1,005	18,771	8363,948	3,590
16_tsplotc_zstat1.txt	1,008	12,399	8433,906	4,517	1,007	28,726	8433,906	4,502
17_tsplotc_zstat1.txt	1,005	19,658	9468,916	5,209	1,006	19,568	9468,916	5,527
4_tsplotc_zstat1.txt	1,007	13,668	10535,945	2,896	1,006	17,080	10535,945	4,058
5_tsplotc_zstat1.txt	1,004	16,668	8775,621	15,895	1,003	16,434	8775,621	7,401
7_tsplotc_zstat1.txt	1,002	19,537	10041,570	9,213	1,002	16,391	10041,570	10,408
8_tsplotc_zstat1.txt	1,005	20,736	9167,394	6,589	1,003	24,873	9167,394	7,818
9_tsplotc_zstat1.txt	1,004	20,203	9537,636	6,745	1,005	15,866	9537,636	8,343

14.2. Annexe II : tableau des données des volontaires

filename	cat	id	amplitude_p1	sigma_p1	offset_p1	sse_p1	amplitude_p2	sigma_p2	offset_p2	sse_p2	amplitude_me	sigma_me	offset_mean	SSE_mean
10_canule_tsplotc_zstat1.txt	canule	10vc	1.010621	23.54232	8792.628	5.094832	1.009131	16.86941	8792.628	6.888013	1.009876	20.20586	8792.628	5.991423
11_canule_tsplotc_zstat1.txt	canule	11vc	1.008968	16.91928	8894.034	10.66255	1.006569	18.17033	8894.034	20.97503	1.006768	17.54481	8894.034	15.81878
12_canule_tsplotc_zstat1.txt	canule	12vc	1.008052	18.76268	8615.545	8.809504	1.007817	21.25581	8615.545	15.65919	1.007935	20.00924	8615.545	12.23434
13_canule_tsplotc_zstat1.txt	canule	13vc	1.012085	18.77239	8839.391	3.592603	1.01246	19.98317	8839.391	5.472918	1.012273	19.37778	8839.391	4.532761
14_canule_tsplotc_zstat1.txt	canule	14vc	1.011063	18.79111	8868.235	4.411524	1.010216	19.35158	8868.235	7.208874	1.010639	19.07135	8868.235	5.810199
1_canule_tsplotc_zstat1.txt	canule	1vc	1.014731	18.2215	8588.044	4.607398	1.014706	19.88532	8588.044	5.814472	1.014718	19.05341	8588.044	5.210935
2_canule_tsplotc_zstat1.txt	canule	2vc	1.006606	17.58001	9245.993	9.822288	1.006919	18.74496	9245.993	11.848195875	1.006763	18.16248	9245.993	10.83524
3_canule_tsplotc_zstat1.txt	canule	3vc	1.011758	17.49635	8894.14	3.719771	1.011155	18.73059	8894.14	3.920232	1.011457	18.11347	8894.14	3.820001
4_canule_tsplotc_zstat1.txt	canule	4vc	1.013845	22.25292	9035.879	9.077235	1.011992	20.5023	9035.879	6.056522	1.012919	21.37761	9035.879	7.566878
5_canule_tsplotc_zstat1.txt	canule	5vc	1.007903	16.99787	9056.306	5.45957	1.008029	16.39928	9056.306	9.332555	1.007966	16.69857	9056.306	7.396063
6_canule_tsplotc_zstat1.txt	canule	6vc	1.00858	20.4991	9019.958	5.02431	1.00856	20.6531	9019.958	8.20067	1.00857	20.5761	9019.958	6.61249
7_canule_tsplotc_zstat1.txt	canule	7vc	1.012003	18.12765	8626.03	11.01256	1.010972	19.33269	8626.03	8.63175	1.011488	18.73017	8626.03	9.824867
8_canule_tsplotc_zstat1.txt	canule	8vc	1.009035	19.41976	8766.01	6.605316	1.008521	20.54788	8766.01	13.45811	1.008778	19.98382	8766.01	10.03172
9_canule_tsplotc_zstat1.txt	canule	9vc	1.010701	19.45268	8828.779	5.373489	1.010904	19.23331	8828.779	6.969458	1.010802	19.34299	8828.779	6.171474
10_masque_tsplotc_zstat1.txt	masque	10vm	1.010621	23.54232	8792.628	5.094832	1.009131	16.86941	8792.628	6.888013	1.009876	20.20586	8792.628	5.991423
11_masque_tsplotc_zstat1.txt	masque	11vm	1.008869	17.62024	8684.787	24.74082	1.003961	15.23123	8684.787	14.44971	1.005415	16.42574	8684.787	19.59527
12_masque_tsplotc_zstat1.txt	masque	12vm	1.008654	21.24005	8608.026	10.80831	1.007877	16.1057	8608.026	9.486824	1.008265	18.67288	8608.026	10.14757
13_masque_tsplotc_zstat1.txt	masque	13vm	1.011063	18.79111	8868.235	4.411524	1.010216	19.35158	8868.235	7.208874	1.010639	19.07135	8868.235	5.810199
14_masque_tsplotc_zstat1.txt	masque	14vm	1.011063	18.79111	8868.235	4.411524	1.010216	19.35158	8868.235	7.208874	1.010639	19.07135	8868.235	5.810199
1_masque_tsplotc_zstat1.txt	masque	1vm	1.012376	18.17454	8515.492	5.282444	1.012084	20.56327	8515.492	4.436076	1.01223	19.3689	8515.492	4.85926
2_masque_tsplotc_zstat1.txt	masque	2vm	1.007699	14.61623	9056.651	4.299247	1.007016	15.80719	9056.651	13.80551	1.007357	15.21171	9056.651	9.052378
3_masque_tsplotc_zstat1.txt	masque	3vm	1.008423	18.18746	8925.925	6.805896	1.008525	18.21716	8925.925	4.640544	1.008474	18.20231	8925.925	5.72322
4_masque_tsplotc_zstat1.txt	masque	4vm	1.013277	19.42886	8792.072	2.313564	1.012833	19.95669	8792.072	7.146691	1.013055	19.69278	8792.072	4.730127
5_masque_tsplotc_zstat1.txt	masque	5vm	1.008862	21.1173	9027.205	8.457925	1.009617	16.04778	9027.205	6.794209	1.009239	18.58254	9027.205	7.626067
6_masque_tsplotc_zstat1.txt	masque	6vm	1.006289	19.4168	8914.318	5.82106	1.006036	19.3962	8914.318	5.253621	1.006162	19.4065	8914.318	5.53734
7_masque_tsplotc_zstat1.txt	masque	7vm	1.009519	15.6939	8524.243	4.462808	1.010024	15.74736	8524.243	7.582692	1.009771	15.72063	8524.243	6.02275
8_masque_tsplotc_zstat1.txt	masque	8vm	1.009194	21.62146	9012.116	10.13958	1.008618	19.89537	9012.116	6.606454	1.008906	20.75842	9012.116	8.373018
9_masque_tsplotc_zstat1.txt	masque	9vm	1.010877	17.57748	8820.219	5.834754	1.010076	18.14173	8820.219	2.812628	1.010477	17.8596	8820.219	4.32369

14.3. Annexe III : Tableau de l'analyse visuelle des données rétrospectives

Table 1, L'analyse visuelle des fonctions théoriques des patients est focalisée sur sept critères :

« L'undershoot avant » correspond à une baisse soudaine de signal correspondant à un effet vasculaire qui peut aussi paraître comme une nuisance de signal. Il est situé pendant que le patient inhale de l'air ambiant, avant de respirer le mélange gazeux enrichi au CO₂.

« L'undershoot après » est physiologiquement et graphiquement le même que l'« undershoot avant » mais il est situé après la phase d'inhalation du mélange gazeux enrichi au CO₂.

« Signal équivalent 1 et 2 » est l'analyse visuelle du signal (à ne pas confondre avec la fonction théorique) entre les deux parties de l'examen (rouge et bleu), c'est-à-dire entre le premier moment de l'inhalation et le second moment de l'inhalation.

« Amplitude 1 plus haute » définit l'amplitude de la fonction théorique du premier moment de l'inhalation (rouge) en fonction de l'amplitude du deuxième moment d'inhalation du gaz enrichi au CO₂ (bleu). Le seuil subjectif établi est que la différence est significative quand elle dépasse 0,001.

« Amplitude 2 plus haute » définit l'amplitude de la fonction théorique du second moment d'inhalation (bleu) en fonction de l'amplitude du premier moment d'inhalation du gaz enrichi au CO₂. Le seuil est également fixé à 0,001

« Pas de différence d'amplitude » signifie que les fonctions théoriques bleue et rouge ont une différence de moins de 0,001.

« Pic de signal en fin d'inhalation » montre une augmentation de signal à la fin de la fonction théorique, que ce soit le premier ou le deuxième moment d'inhalation. Si une différence entre les deux est présente, elle sera notée dans la catégorie « Signale équivalent 1 et 2 ».

Ces sept critères sont codés de la façon suivante : 0=non ; 1=1^{ère} ; 2 =2^{ème} inhalation ; 3=1^{ère} et 2^{ème} inhalation.

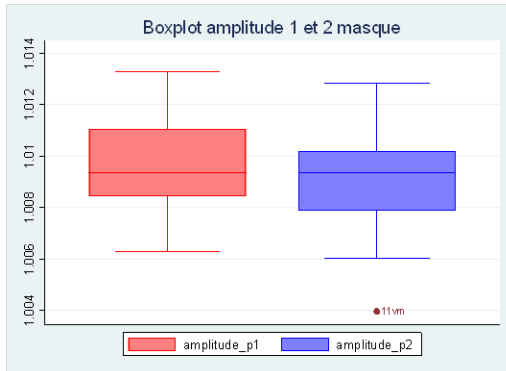
No	Undershoot avant	Undershoot après	Signal équivalent 1 et 2	Amplitude 1 plus haute	Amplitude 2 plus haute	Pas de différence d'amplitude	Pic signal fin inhalation
4	3	0	3	1	0	0	3
5	2	0	3	1	0	0	0
7	0	0	0	0	2	0	0
8	2	2	3	1	0	0	0
9	3	0	0	0	0	3	1
10	0	0	0	1	0	0	1
11	0	0	0	0	2	0	3
12	0	2	0	0	0	3	0
13	3	0	3	1	0	0	3
14	3	0	0	0	0	3	3
15	3	0	0	0	2	0	0
16	2	2	0	1	0	0	2
17	3	0	3	0	0	3	0

14.4. Annexe IV : analyses des données prospectives pour évaluer leur distribution et leur normalité :

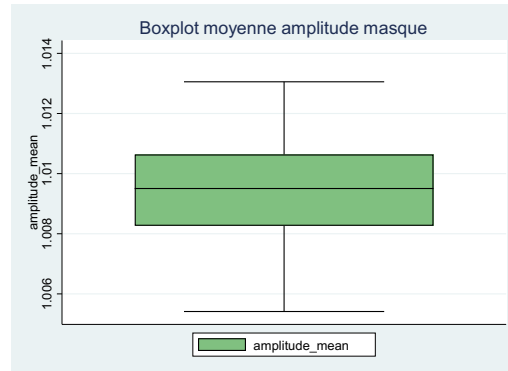
14.4.1. Amplitude

Masque

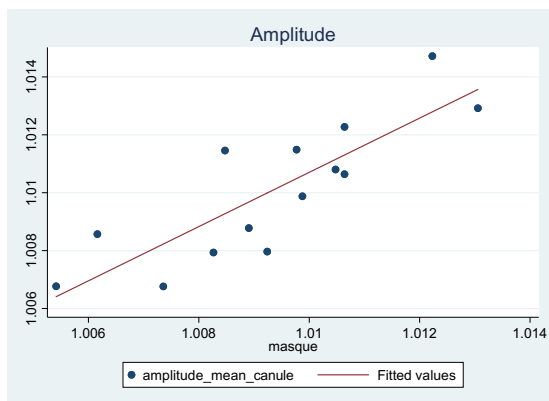
Premier et deuxième paradigme



Variables moyennées



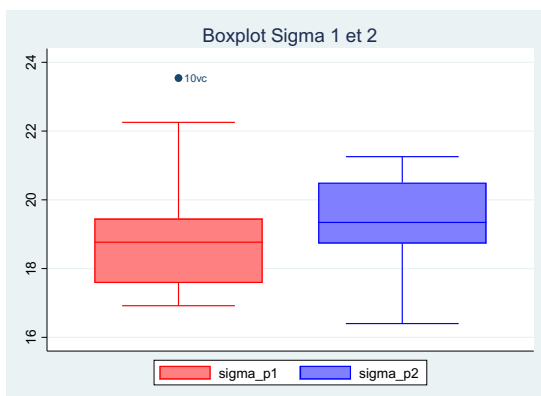
Comparaison canule vs masque



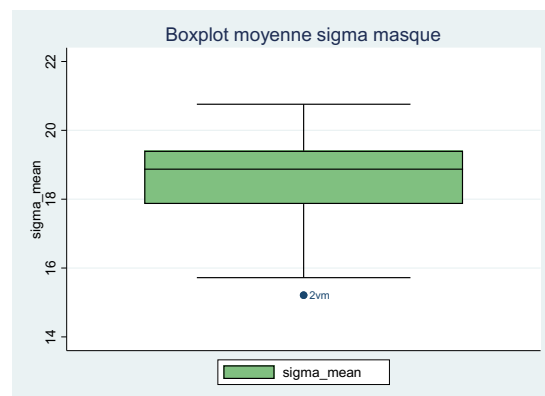
14.4.2. Sigma

Canule

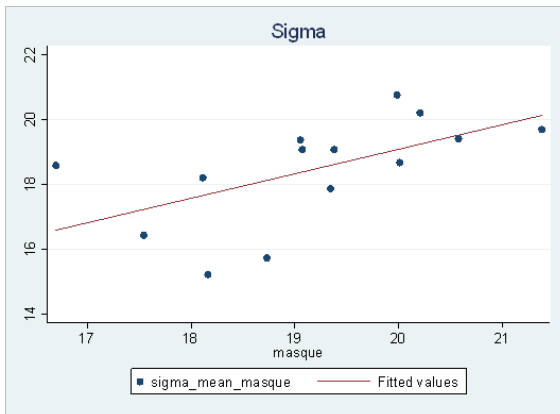
Premier et deuxième paradigme



Variables moyennées



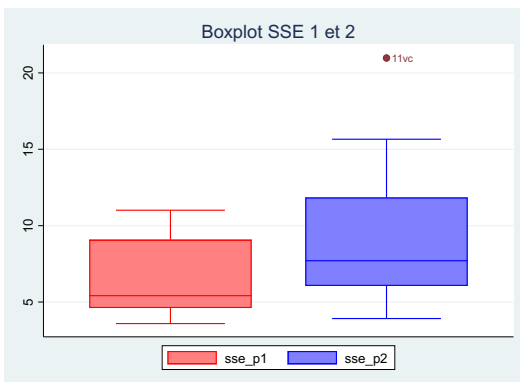
Comparaison canule vs masque



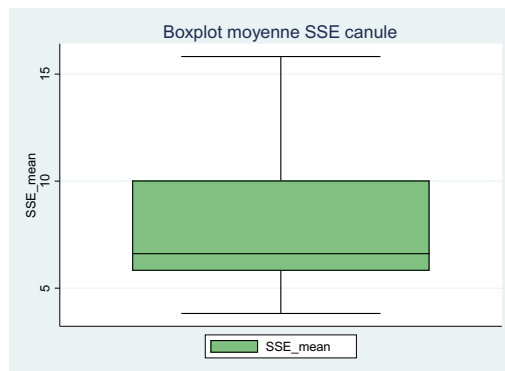
14.4.3. SSE

Canule

Première et deuxième paradigme

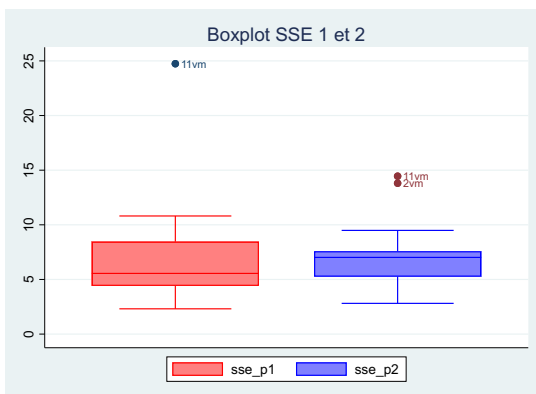


Variables moyennées

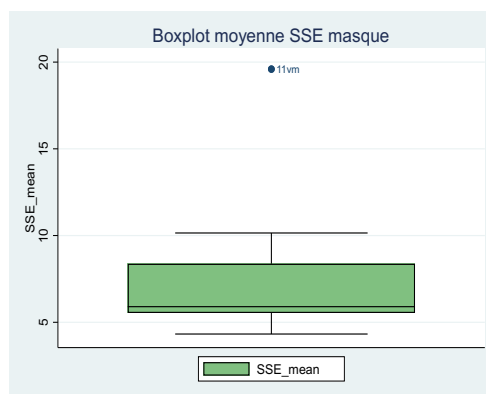


Masque

Première et deuxième paradigme



Variables moyennées



Comparaison canule vs masque

