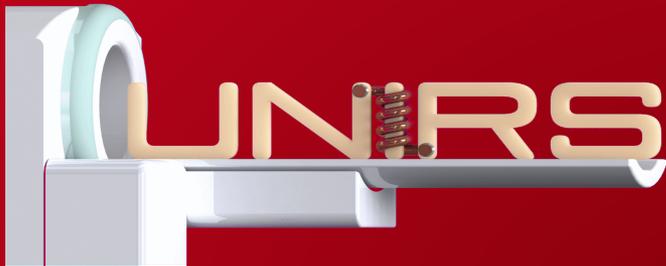
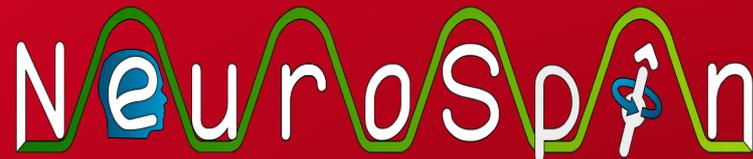


DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE



[www.cea.fr](http://www.cea.fr)

**Progrès et limites de l'imagerie cérébrale :  
ce qu'on voit et ce qu'on croit voir**  
10 décembre 2015 – Centre d'Alembert

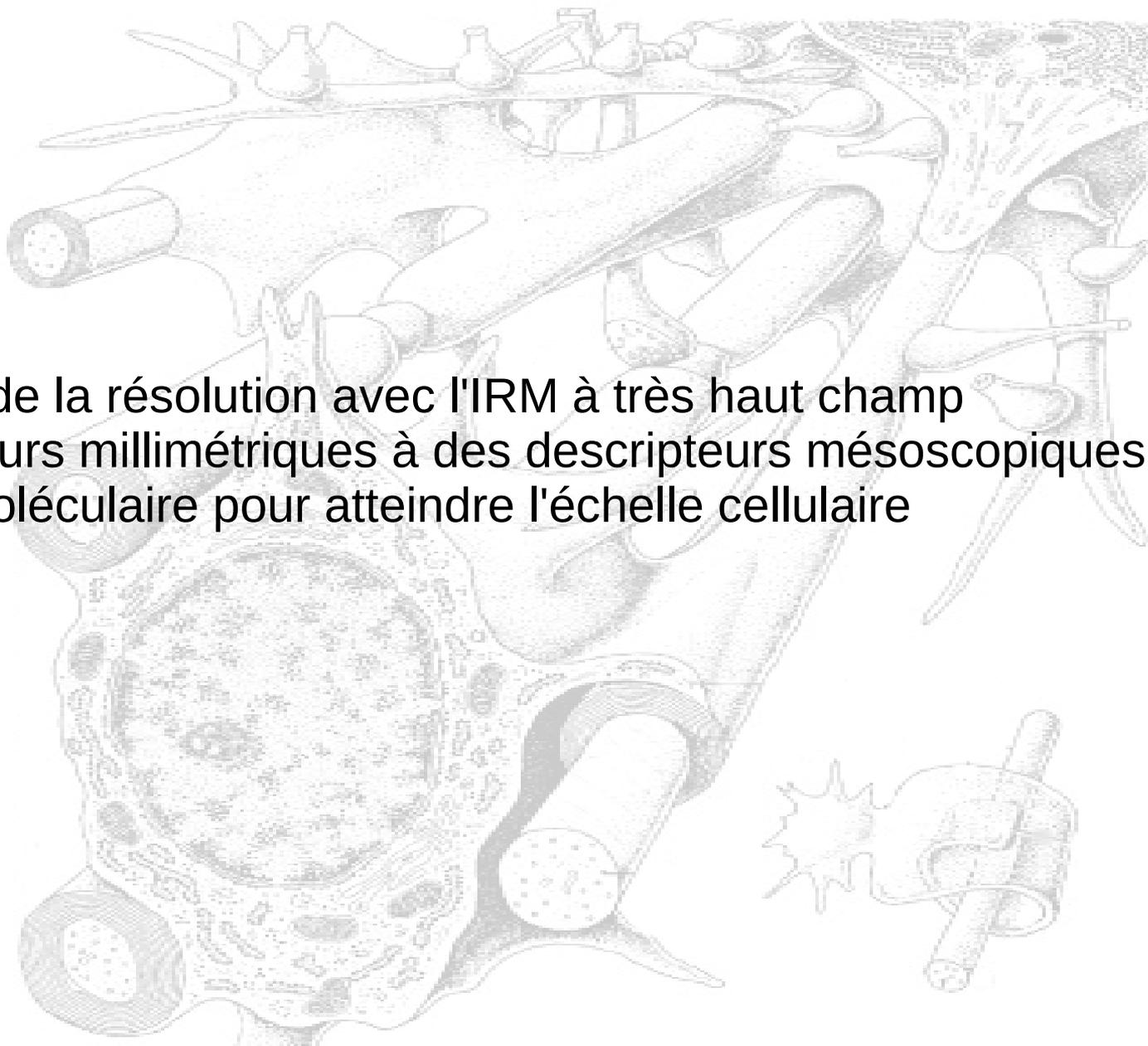
**La révolution des très hauts champs  
et puissants gradients en IRM : voir  
le cerveau à l'échelle mésoscopique**

Cyril Poupon  
*Unité d'IRM et de Spectroscopie  
NeuroSpin, I<sup>2</sup>BM, Gif-Sur-Yvette, France*

## Introduction

1. Pousser les limites de la résolution avec l'IRM à très haut champ
2. Passer de descripteurs millimétriques à des descripteurs mésoscopiques
3. Utiliser l'imagerie moléculaire pour atteindre l'échelle cellulaire

## Conclusion



# Introduction



-  Institute of biology and technologies - Saclay
-  Institute for biomedical imaging
-  Institute of emerging diseases and innovative therapies
-  Jean-Pierre Ebel Institute of structural biology
-  Institute of cellular and molecular radiation biology
-  Life sciences and technology research institute
-  Institute of environmental biology and biotechnologies
-  Institute of genomics



Molecular imaging  
Nuclear medicine

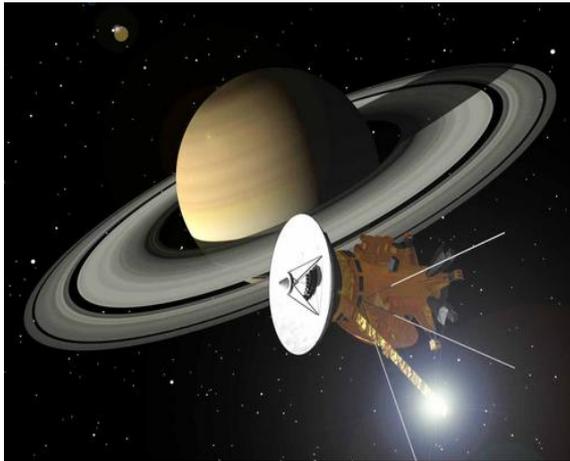


Ultra high  
magnetic field  
neuroimaging



Translational research for  
the development and  
validation of biotherapies

# NeuroSpin : un large instrument pour les neurosciences

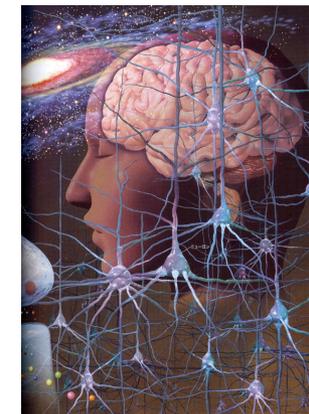
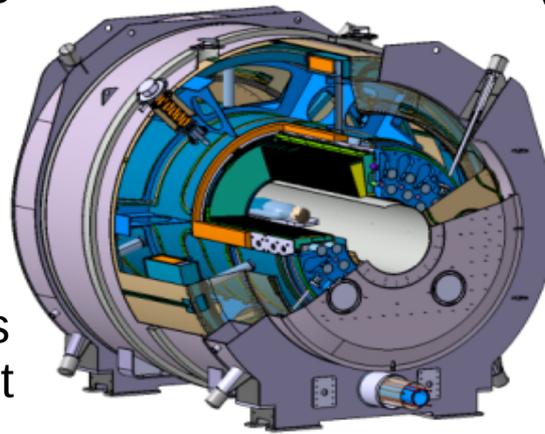


Astronomie / Astrophysique  
Voir l'univers ... télescope **Hubble**



Hautes énergies, physique des particules  
Voir le boson de Higgs ... **CERN**

Neuro-physique / Neurosciences  
Voir le cerveau fonctionner  
à l'échelle mésoscopique  
... **NeuroSpin** et les hauts champs  
magnétiques ... un centre habitant  
de nombreuses expertises  
sous son toit



# Le centre NeuroSpin : un plateforme IRM dédiée aux neurosciences

Head : Denis Le Bihan  
Platform director : Jean-Robert Deverre

~170 people

4 laboratories :

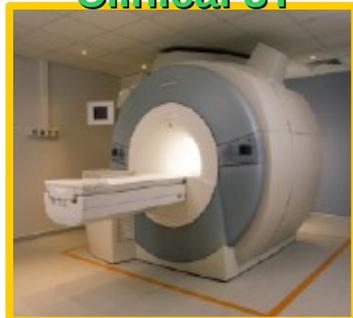
- Clinical and Translational Lab (L. Hertz-Pannier)
- MR Physics and Spectroscopy Lab (C. Poupon)
- Image Processing and Analysis Lab (V. Frouin)
- Cognitive neuroscience Lab (S. Dehaene)

7 research programs :

- MRI unlimited
- Brain development and plasticity
- Genetics, neuroimaging, bioinformatics
- Multiscale brain architecture
- Translational research
- Higher order cognitive functions



Clinical 3T



« standard », 2006

Clinical 7T



« advanced », 2007

Clinical 11.7T



« world 1st ? », 2016

Preclinical 7T



« standard », 2008

Preclinical 11.7T



« advanced », 2014

Preclinical 17T

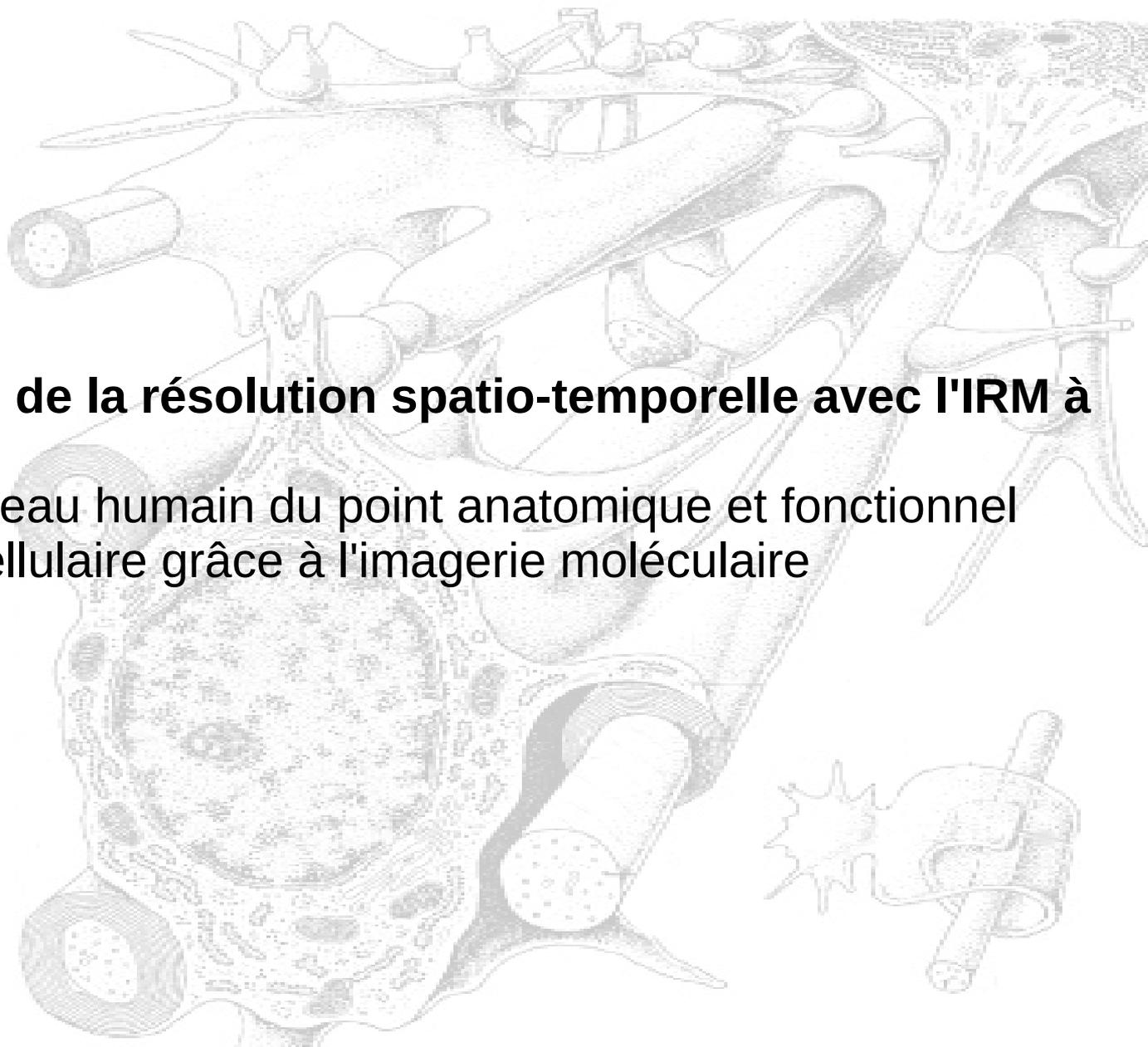


« world 1st », 2009

## Introduction

- 1. Pousser les limites de la résolution spatio-temporelle avec l'IRM à très haut champ**
2. Cartographier le cerveau humain du point anatomique et fonctionnel
3. Atteindre l'échelle cellulaire grâce à l'imagerie moléculaire

## Conclusion





**Hier et aujourd'hui** : architecture fonctionnelle macroscopique du cerveau

**Aujourd'hui et demain** : les gènes et le cerveau  
25000 gènes,  $10^{11}$  neurones,  $10^{15}$  synapses !  
Développement cérébral, plasticité

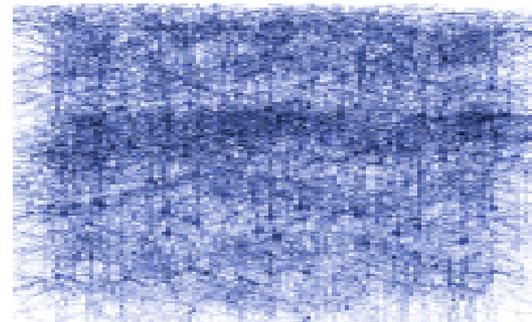
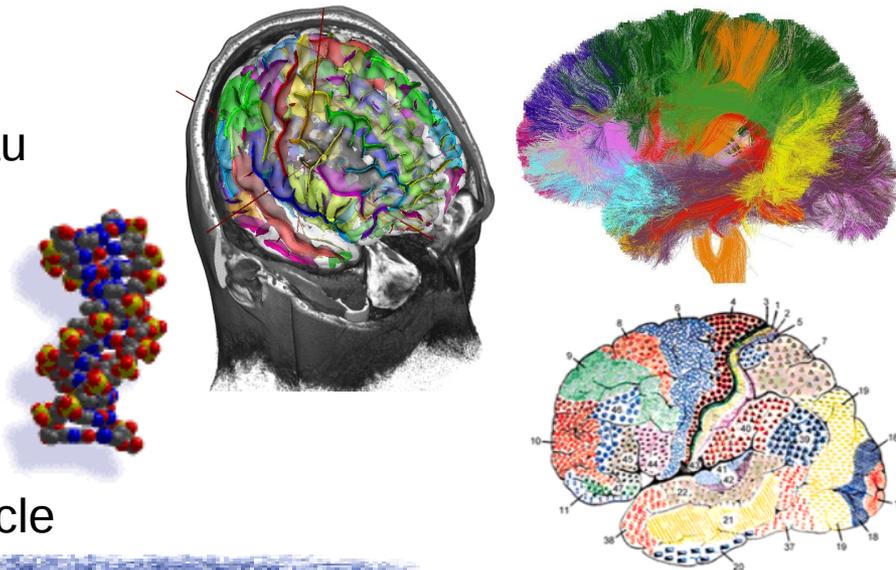
**Demain** : le « code neural », défi du 21ème siècle

Couplage entre structure et fonction,  
Architecture fonctionnelle multiéchelle

**Enjeu de santé publique** :

- prévention, détection précoce des pathologies (Alzheimer, psychiatriques)
- rééducation / reprogrammation (accidents vasculaires cérébraux, lésions)
- thérapies moléculaires

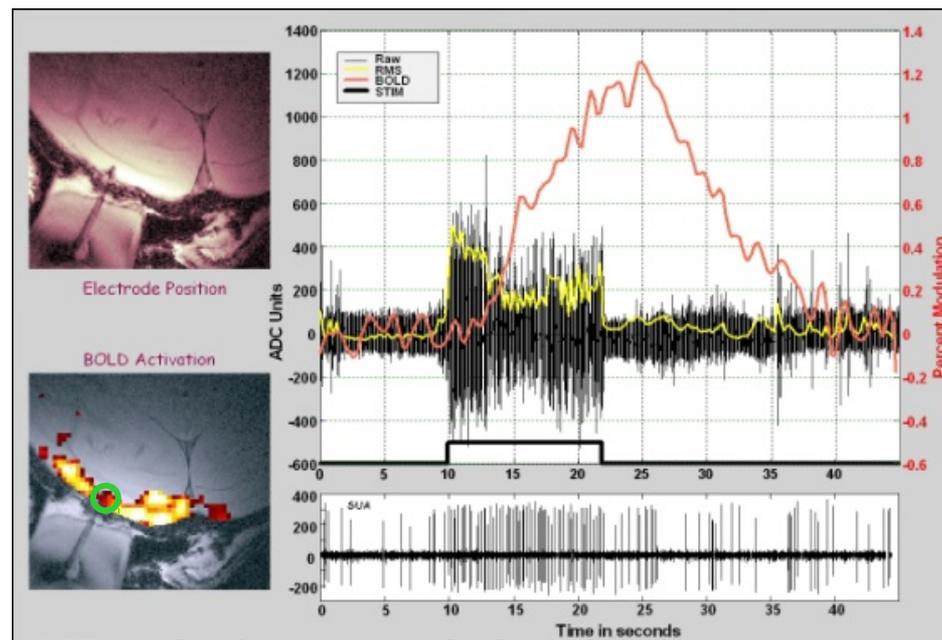
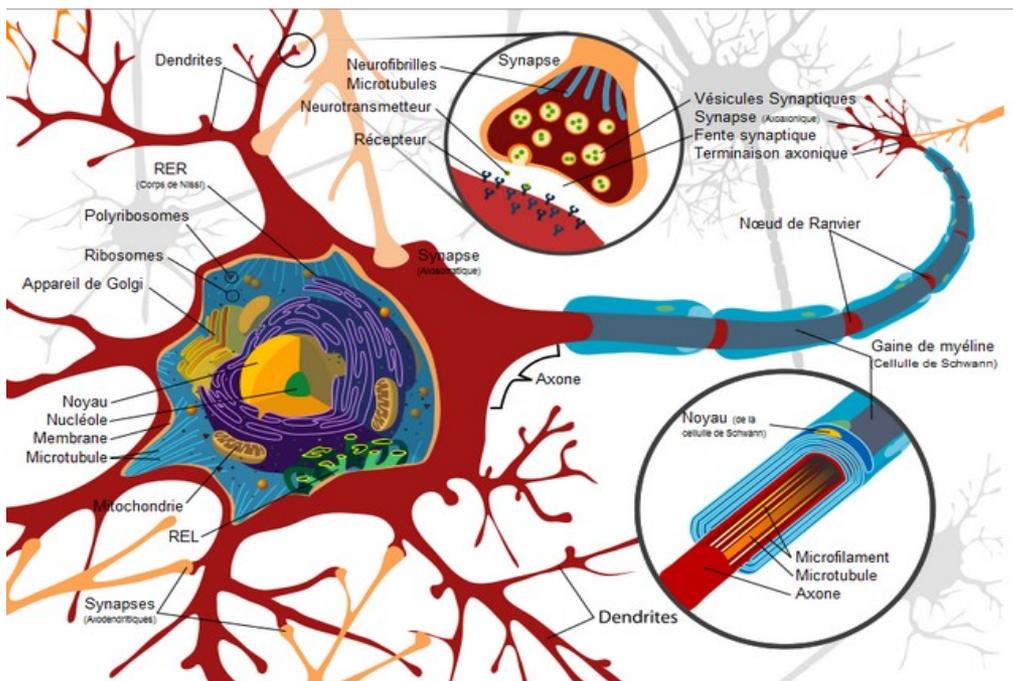
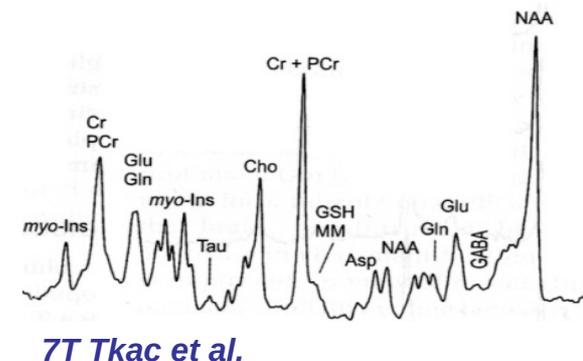
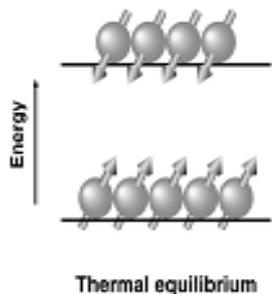
IRM et Echelle Mésoscopique (<100µm) : structure et fonction



# Pousser les limites de l'IRM (temps, espace, contraste)

Aimantation nucléaire  $\approx \gamma B_0 / kT$  donc augmenter le champ statique pour augmenter la résolution et:

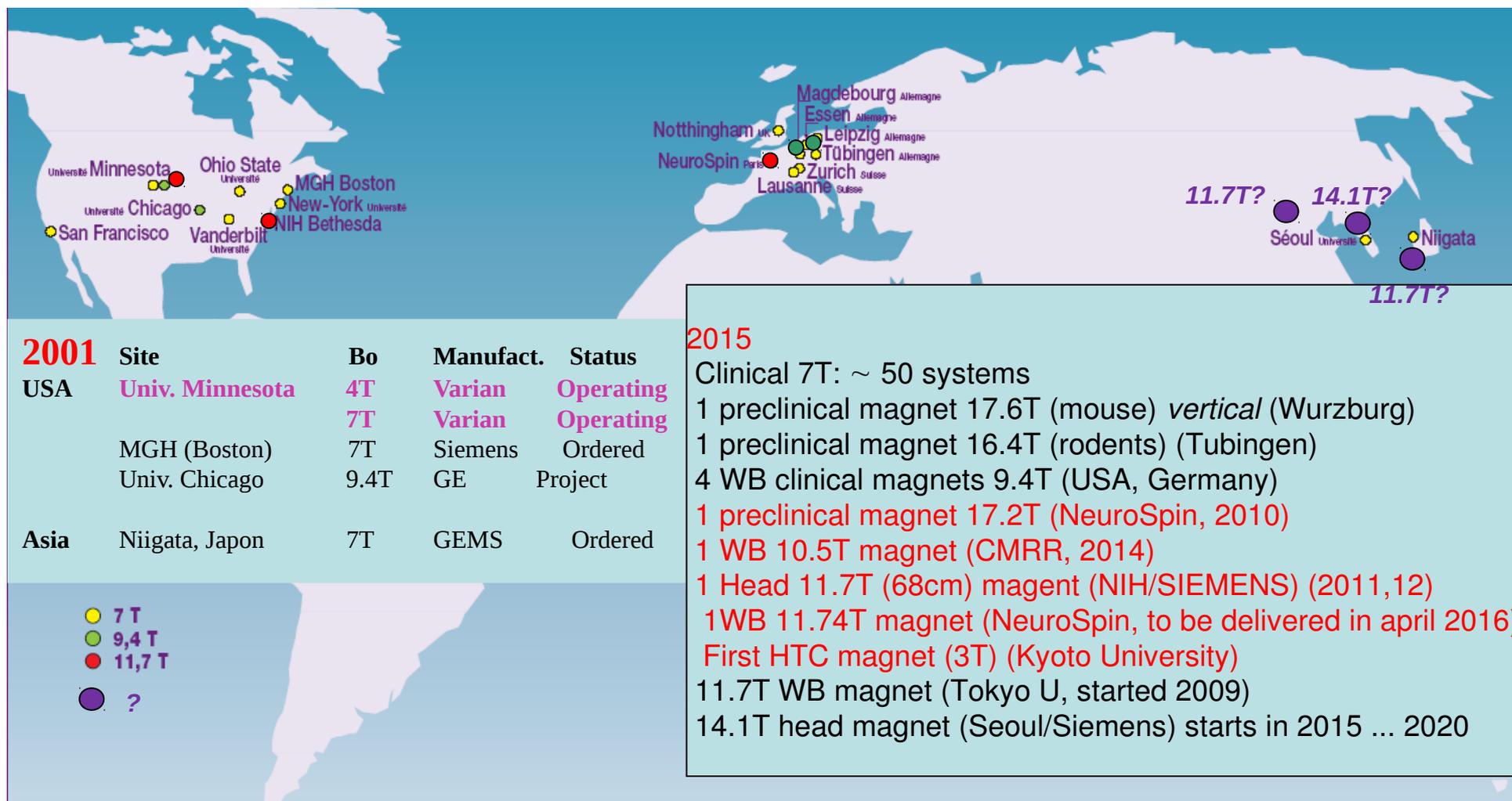
- voir les **neurones** au travail
- voir les **connexions** entre neurones
- voir le cerveau au cours du **développement**
- voir la **chimie** du cerveau
- voir les **dysfonctionnements** cérébraux



4.7T monkey images Logothetis et al. 2001. Nature

# Etats des lieux des IRM à très hauts champs à l'échelle mondiale

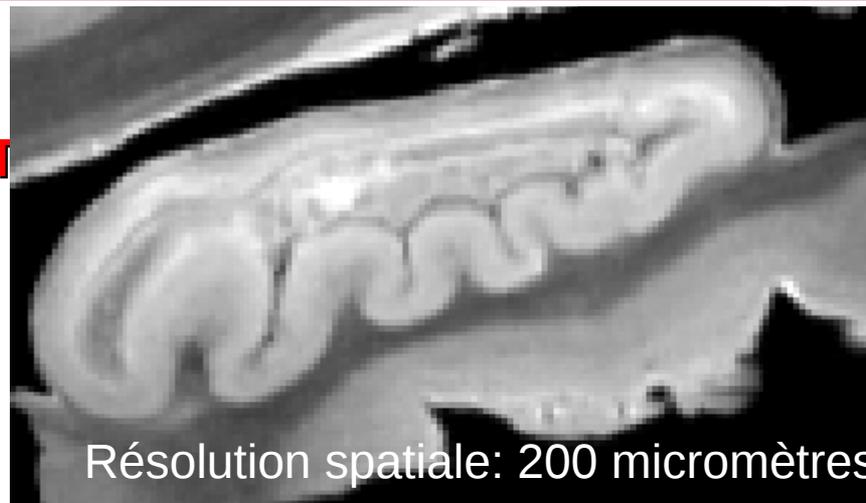
Aimantation nucléaire  $\approx \gamma B_0 / kT$  donc augmenter le champ statique pour mieux voir les neurones au travail, leurs connexions, le cerveau en cours du développement, la chimie du cerveau, les dysfonctionnements cérébraux



# Imagerie à 3T, 7T et 11.7T de l'hippocampe humain: apport des très hauts champs pour améliorer la résolution spatiale



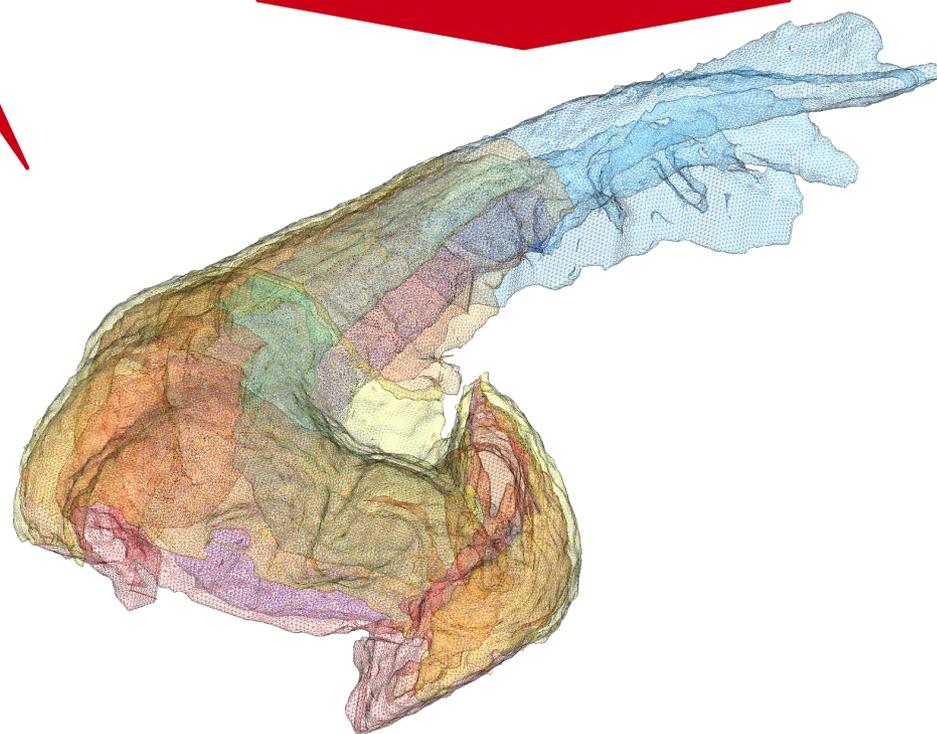
11.7T



7T



3T

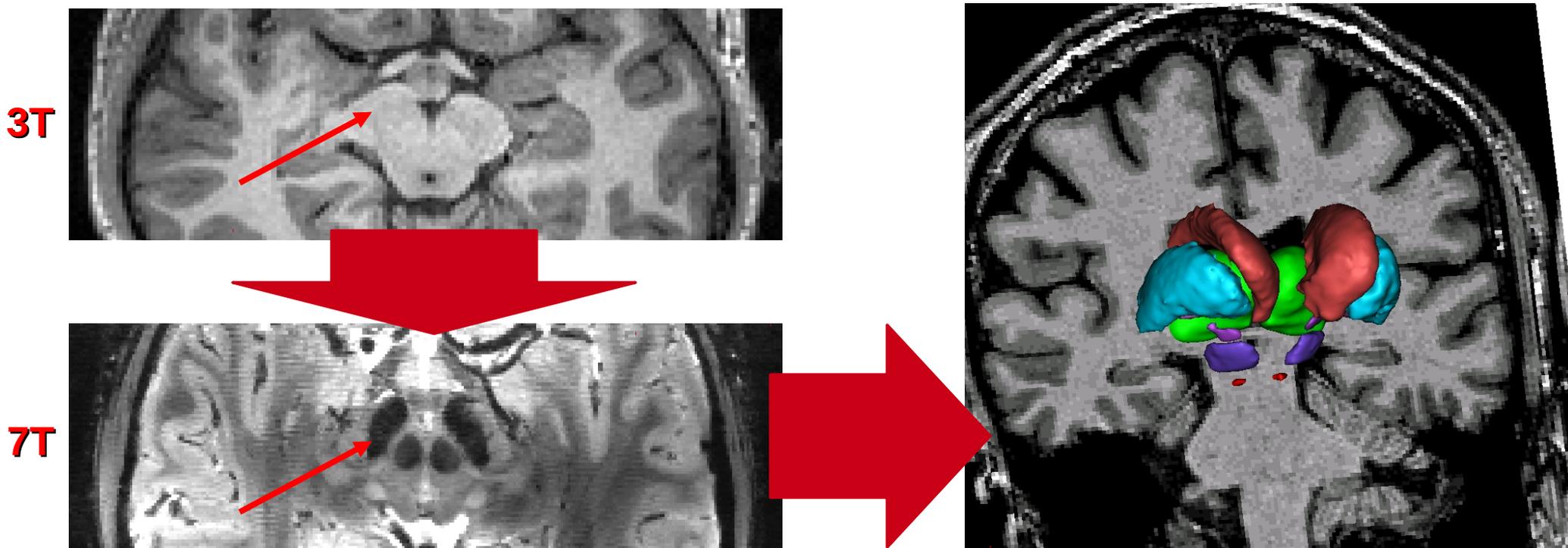


Le standard hospitalier : l'IRM 1.5T

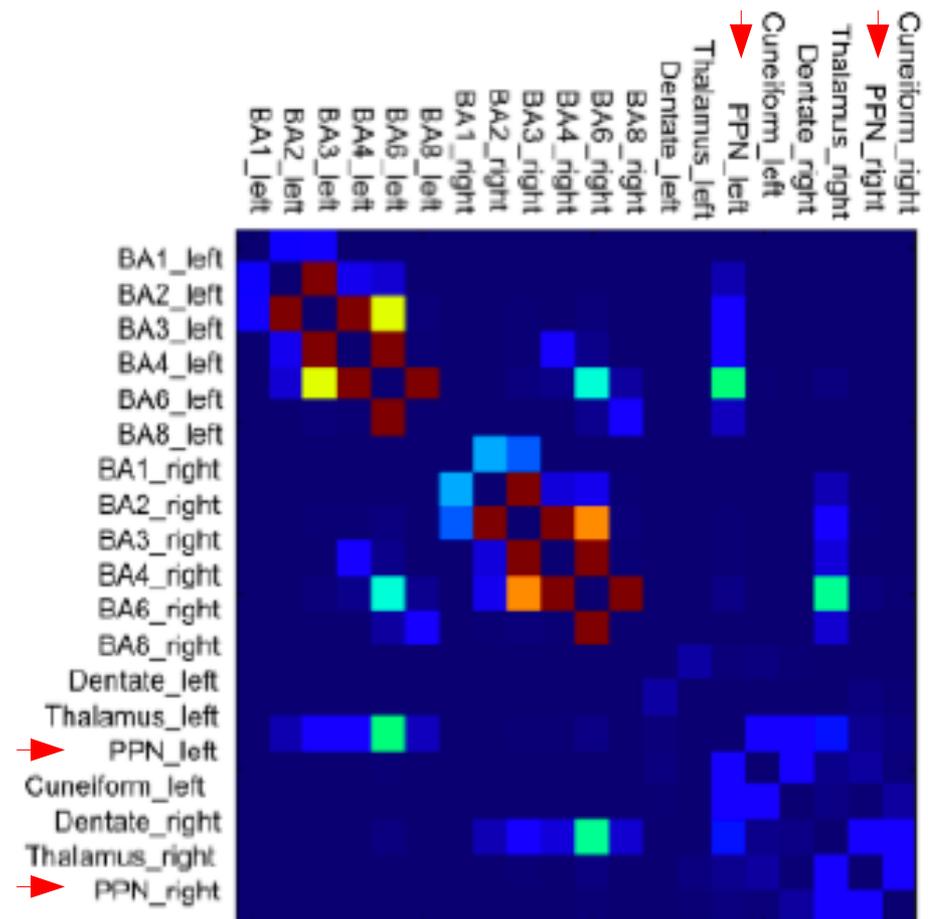
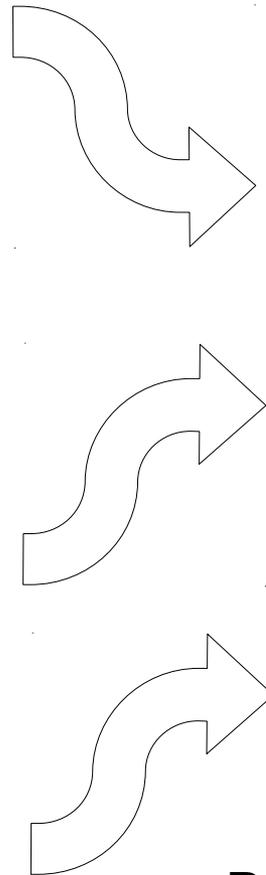
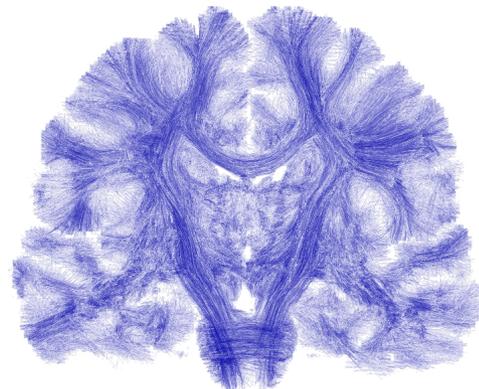
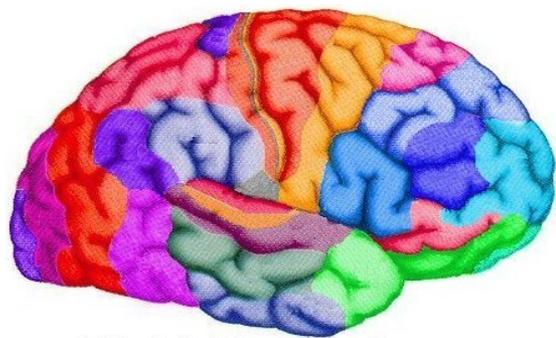
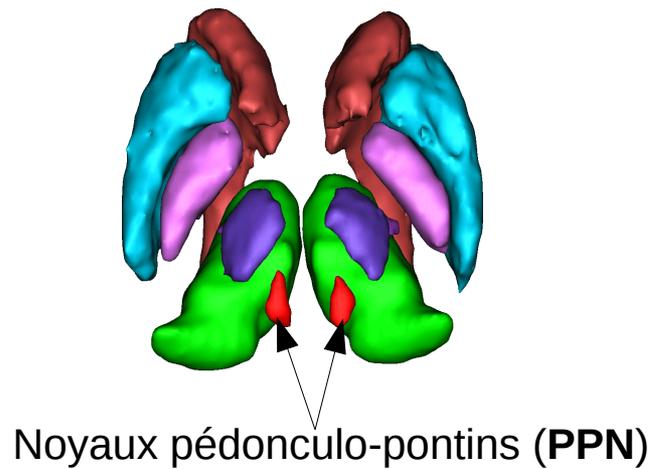
L'IRM à très haut champ fournit aussi de **nouvelles sources de contraste grâce à la présence de fer** à des concentrations différentes dans les structures cérébrales.

Impact de l'IRM 7T sur l'étude des syndromes parkinsoniens : les noyaux du tronc cérébral sont nettement plus visibles à 7T qu'à 3T grâce au contraste T2\*.

*Longo Dos Santos et al, 2012*



# Mieux diagnostiquer et comprendre la maladie de Parkinson grâce à l'IRM clinique à 7T



**Baisse de la connectivité du PPN dans le syndrome de la paralysie supra-nucléaire (PSP) vers**

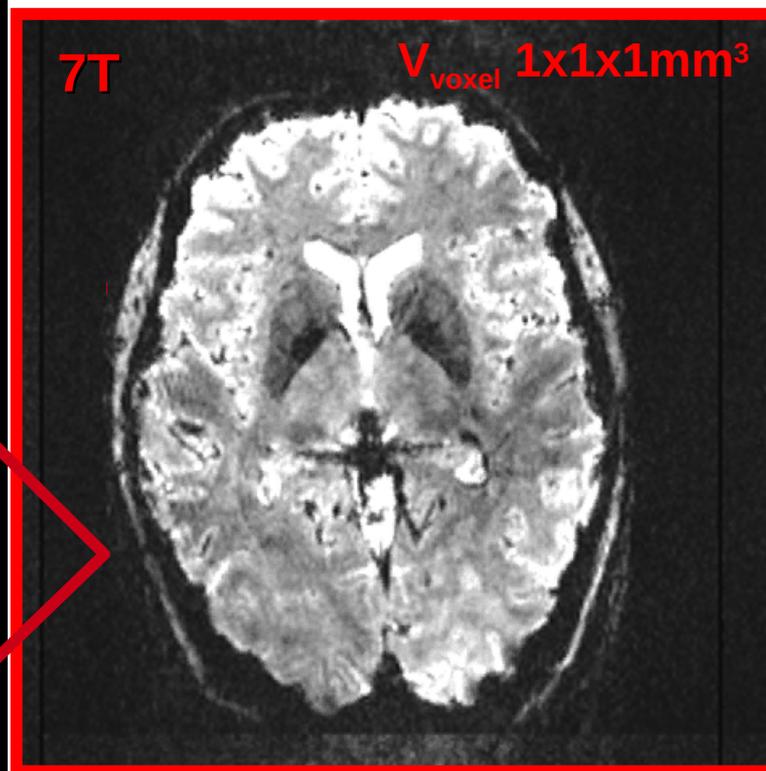
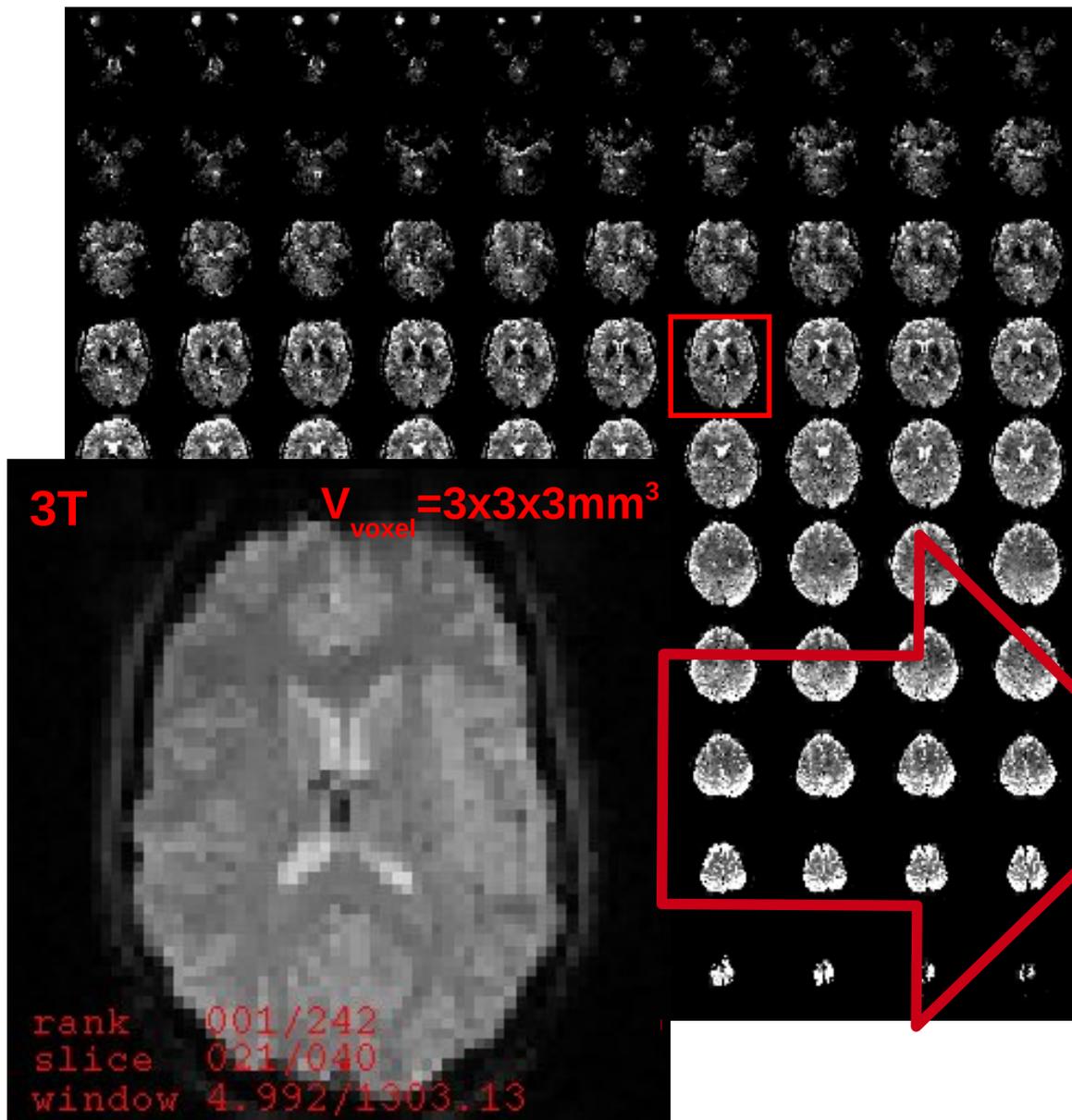
- l'aire cortical motrice BA6
- le globus pallidus
- le thalamus

# L'imagerie fonctionnelle EPI BOLD est de 8 à 27 fois plus résolue à 7T qu'à 3T!

TR2.4s, TE25ms

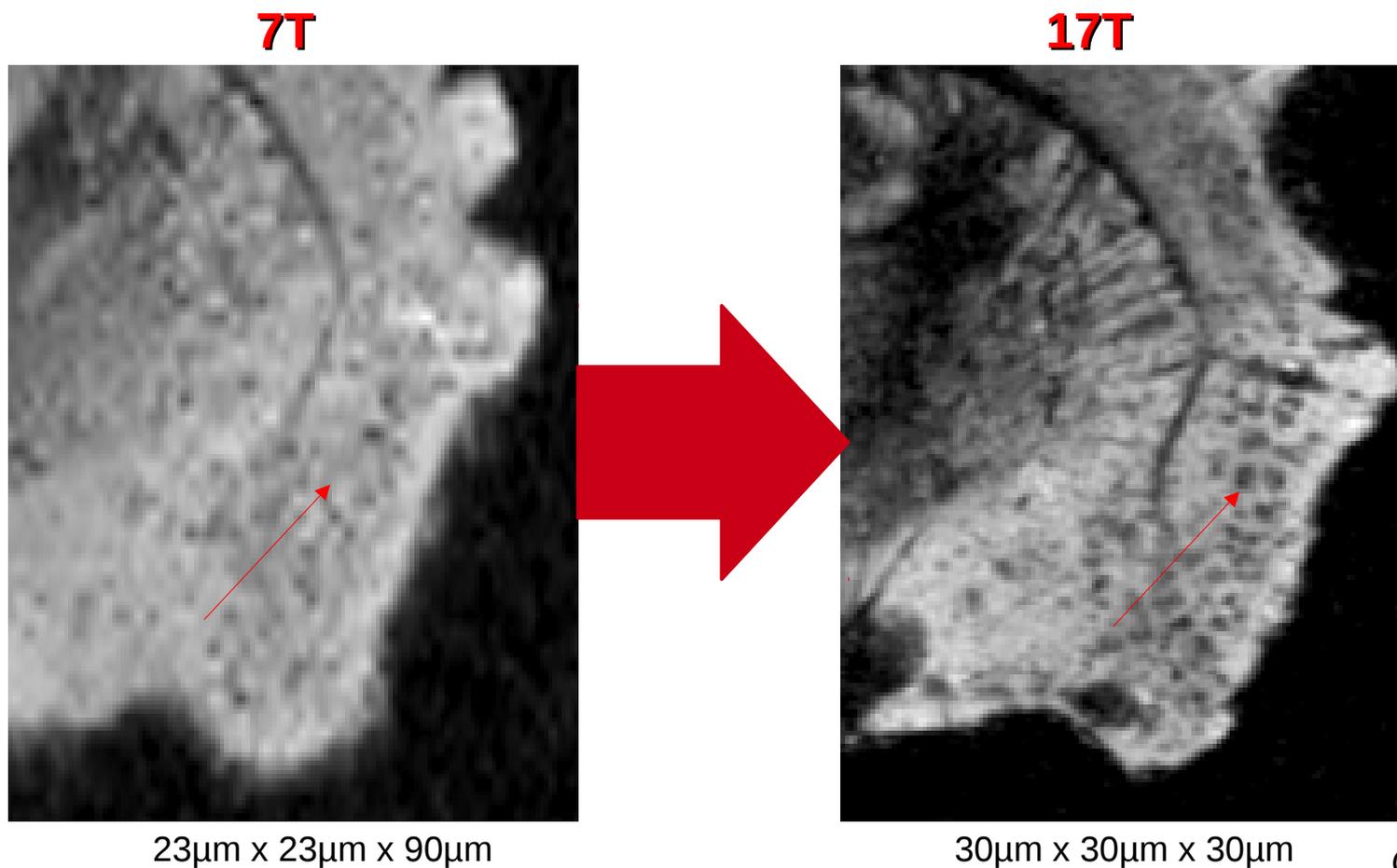
$V_{\text{voxel}}$   $1 \times 1 \times 1 \text{mm}^3$ , 100 slices

MB 2, 184 repetitions



# Comprendre le rôle des plaques amyloïdes en les cartographiant à 17T chez la souris

Comparaison de l'imagerie préclinique à 7T versus 17T

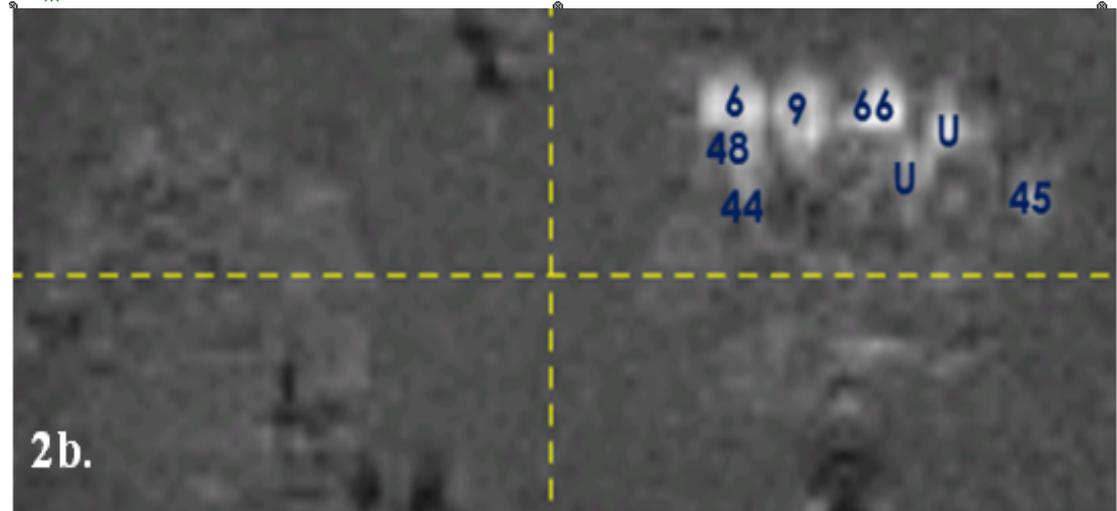
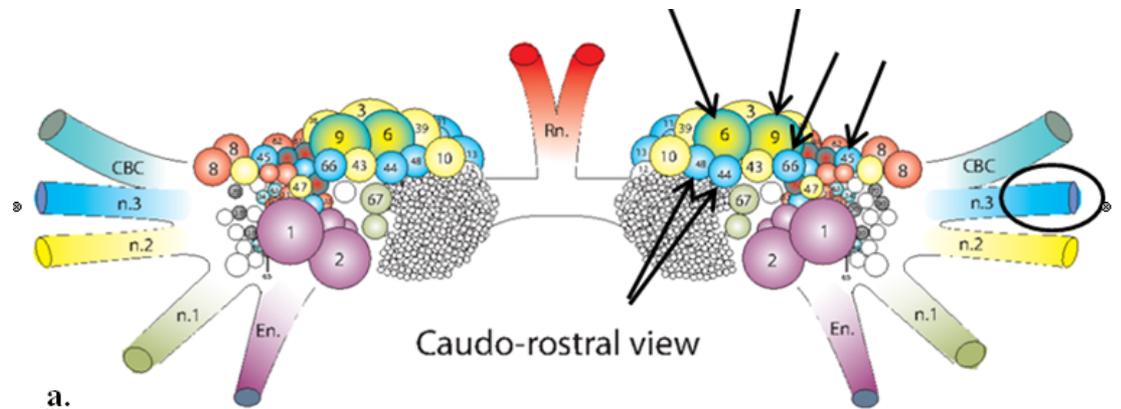


*Ciobanu et al, 2011*  
*Denhain et al, 2011*

Les plaques amyloïdes sont visibles à 17T alors qu'elles ne le sont pas à 7T!

2010 : NeuroSpin fut équipé du seul aimant horizontal à 17T au monde dédié à des études sur le petit animal et permettant d'imager directement les neurones !

## IRM avec agent de contraste Manganèse du ganglion bucal de l'aplisie:

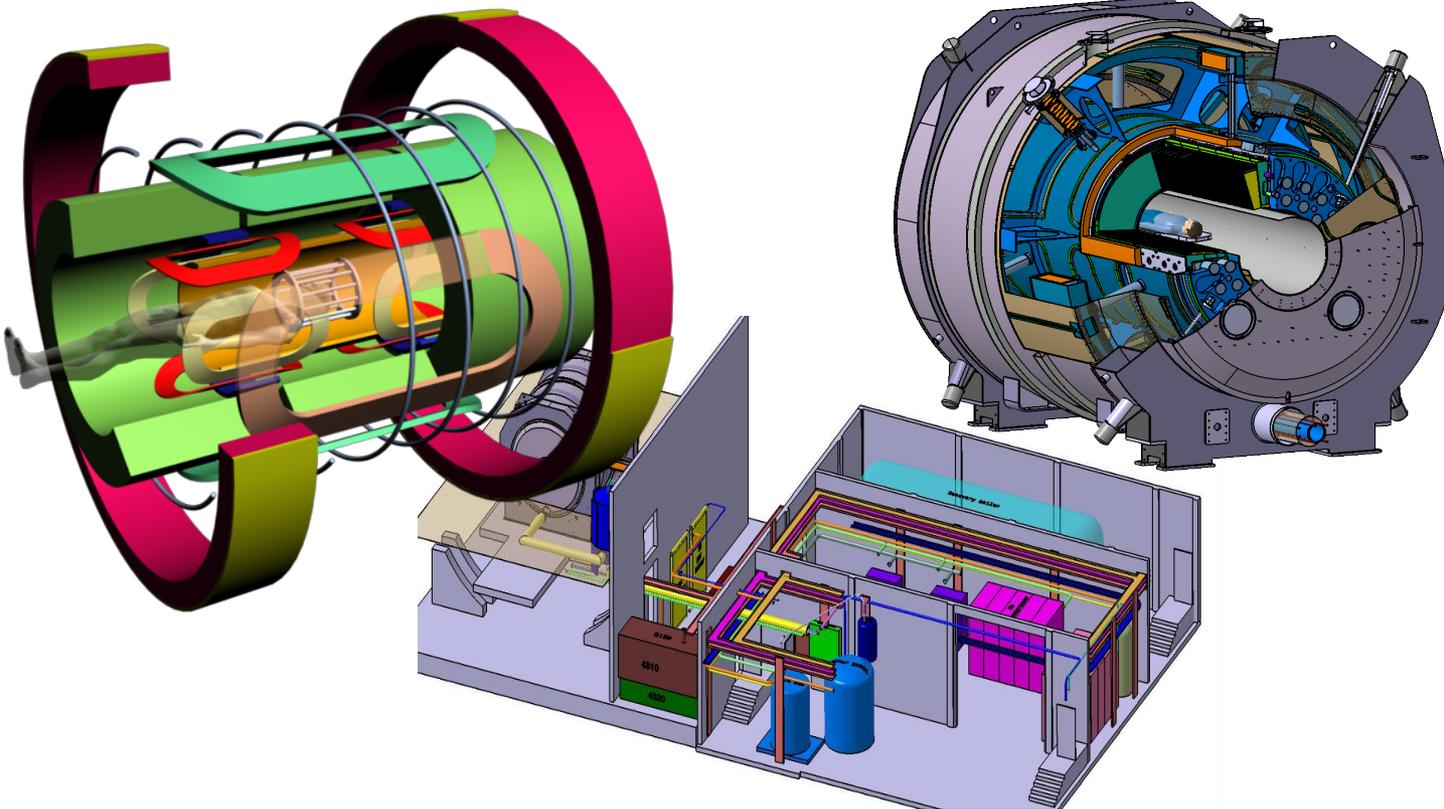


- neurones individuels (300µm)
- étude du transport axonal du ganglion bucal (ie petit réseau de neurones)

*Ciobanu et al, 2011*

# Le projet Iseult 11.7T

Le CEA/Irfu & Siemens fourniront un aimant unique à 11.7T pour l'homme au centre NeuroSpin en juillet 2015.



## Whole-body actively shielded 11.7T/500MHz magnet:

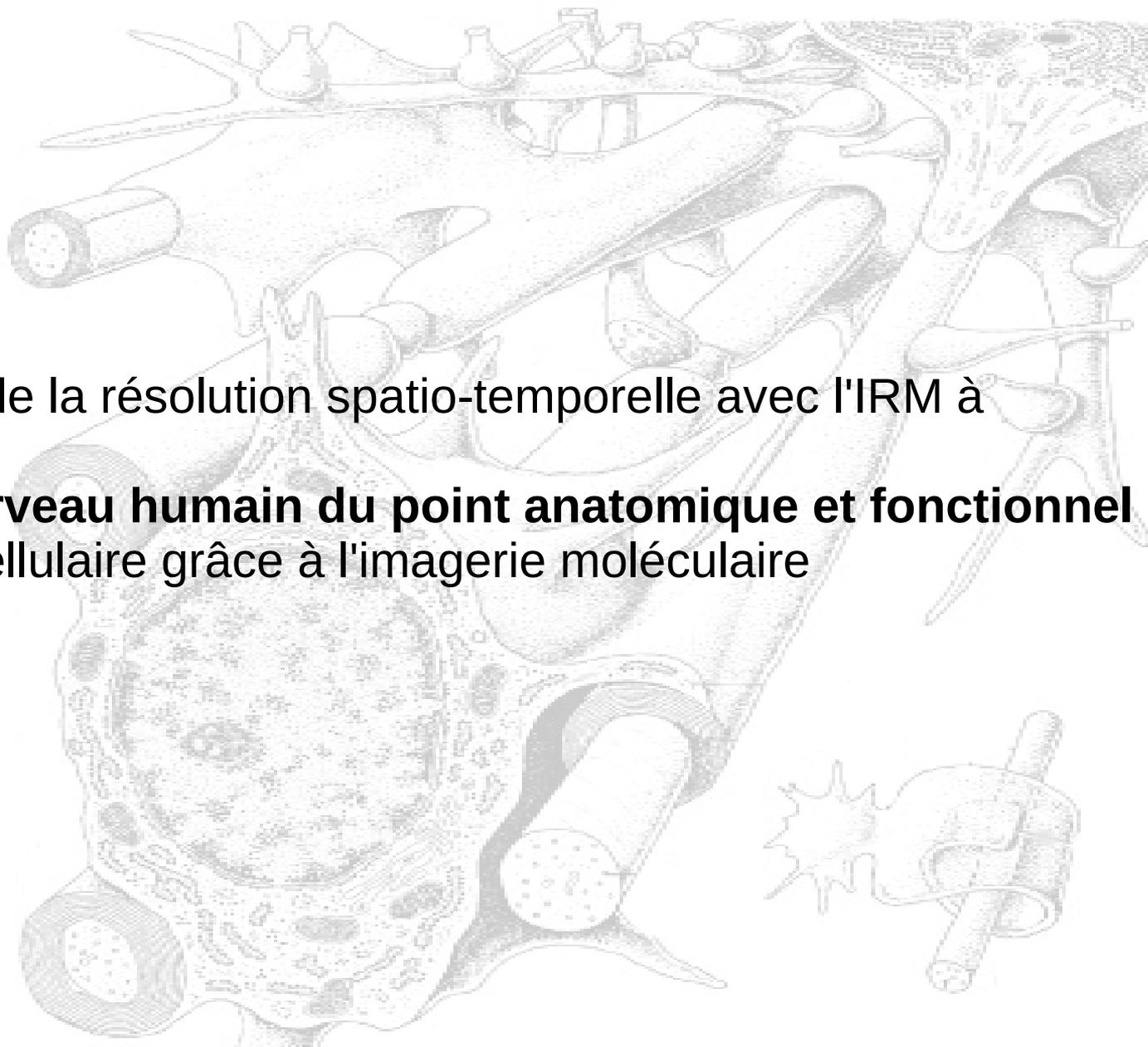
- cryostat: 4.6x4.7x4.7m<sup>3</sup>, 900mm internal diameter, 150 tons
- wetted double pancakes in superfluid He :1.8K pressured He II
- superconducting wire: 65t NbTi (182 km) 9.2x4.9mm<sup>2</sup> section, 1500 amp in driven-mode (external power supply)

*F. Lethimonnier / P. Védrine*

## Introduction

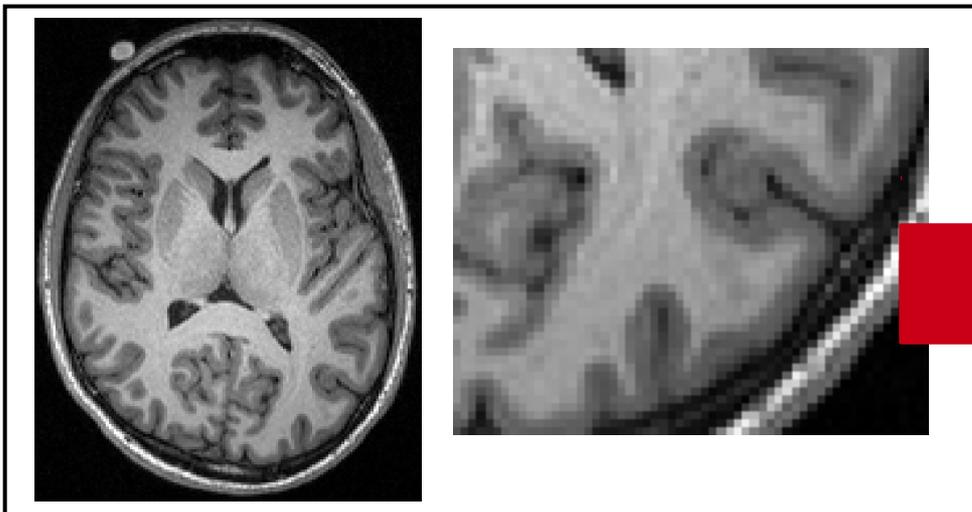
1. Pousser les limites de la résolution spatio-temporelle avec l'IRM à très haut champ
- 2. Cartographier le cerveau humain du point anatomique et fonctionnel**
3. Atteindre l'échelle cellulaire grâce à l'imagerie moléculaire

## Conclusion



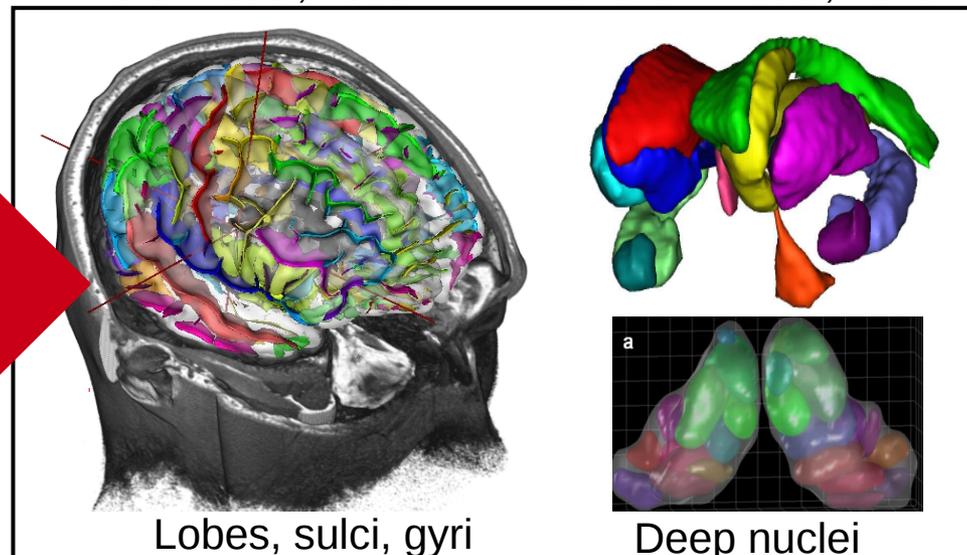
HIER A 3T

(1000 $\mu$ m)



Mangin et al, 1995  
Riviere D et al, 2005

Marrakchi L et al, 2010

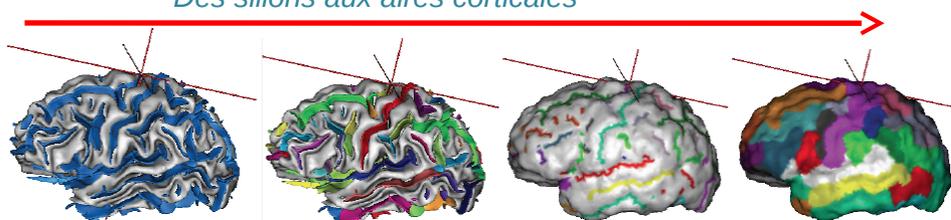


Lobes, sulci, gyri

Deep nuclei

BrainVISA/Morphologist

Des sillons aux aires corticales

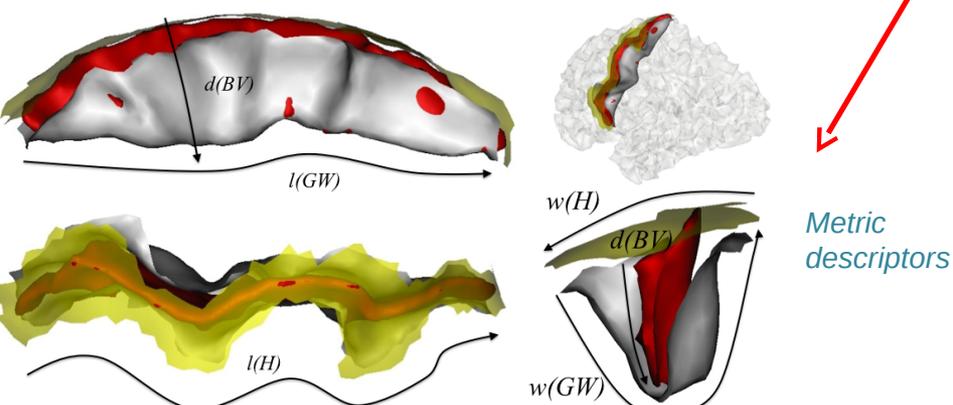


La **morphométrie** est un outil clé pour comprendre

- le développement cérébral
- les plissements du cortex
- les atrophies de ces formes chez le patient

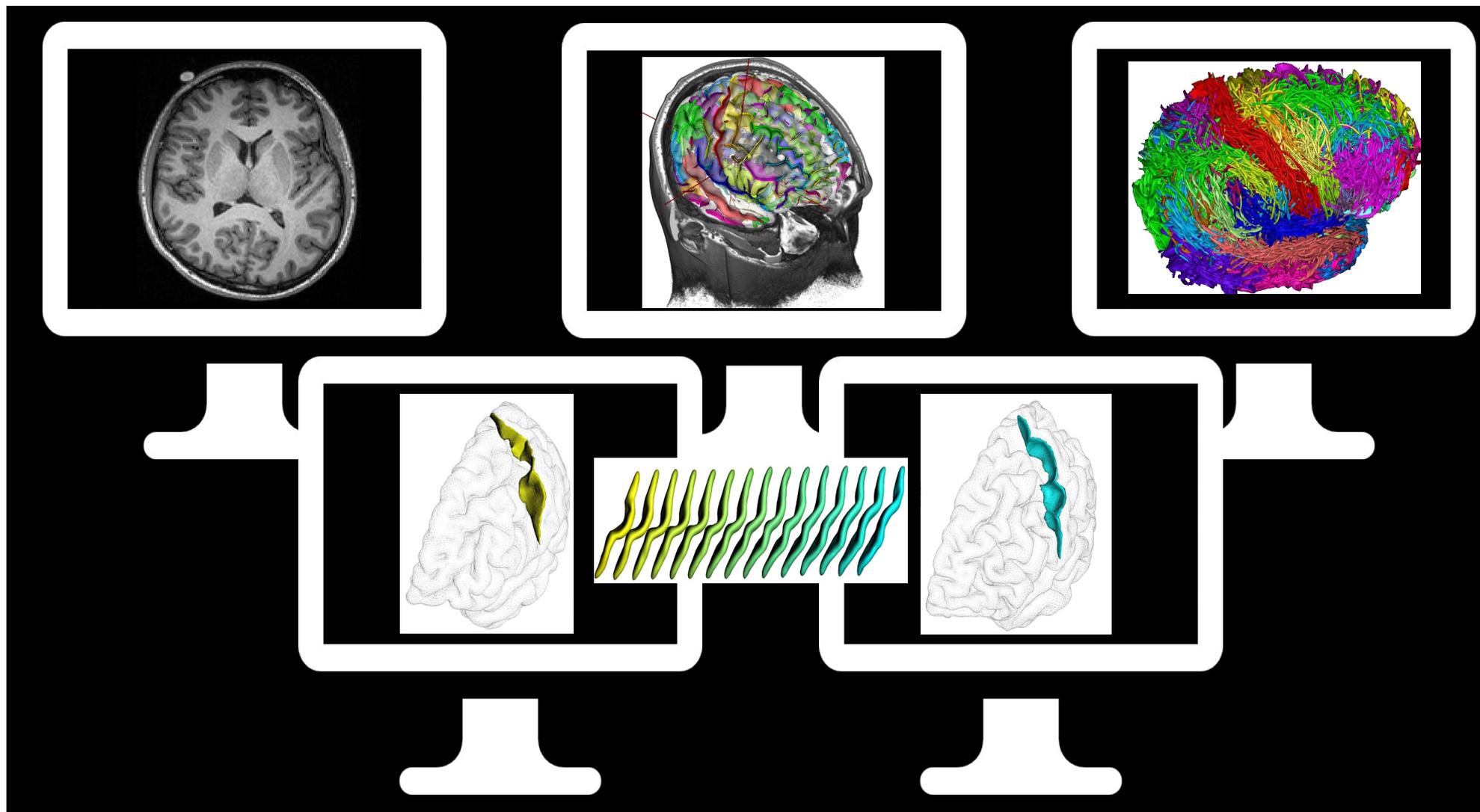
NeuroSpin a développé une forte expertise dans le développement d'outils d'analyse d'images dédiés à l'étude de la forme du cortex :

- sulcation & gyrification
- reconnaissance automatique des sillons et gyri
- épaisseur du manteau cortical



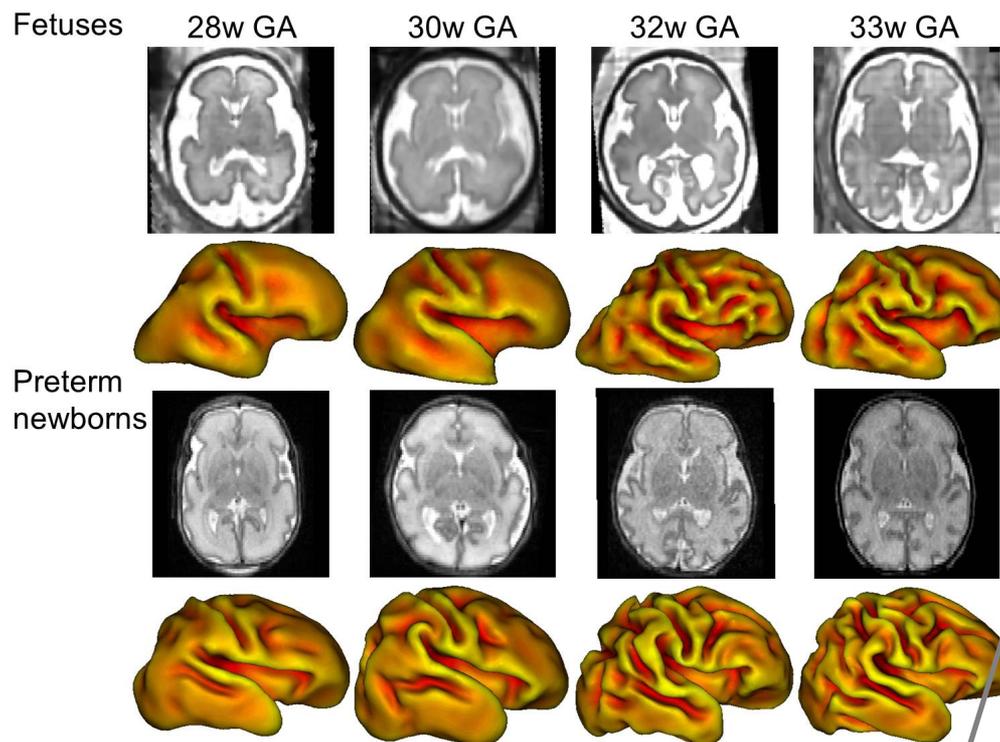
Metric descriptors

Mesurer la forme des structures cérébrales grâce au traitement de l'image ...



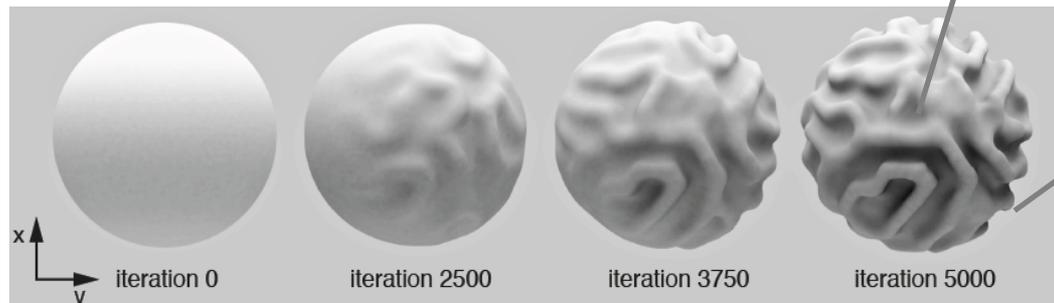
permet de **comparer des populations** de sujets sains et de patients et de créer des **biomarqueurs d'imagerie des pathologies cérébrales**.

# Comprendre la forme et l'organisation du cortex at 3T...

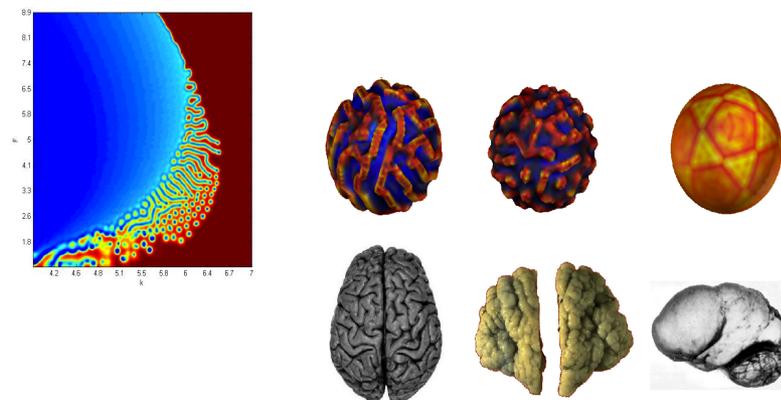
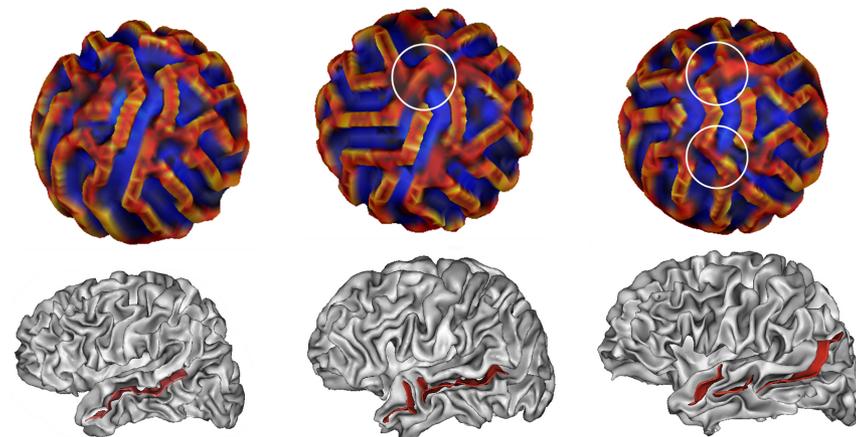


Cachia et al, 2008

## Modèles morphogénétiques du plissement cortical



Lefèvre et al, 2008



AUJOURD'HUI A 7T

(200um)

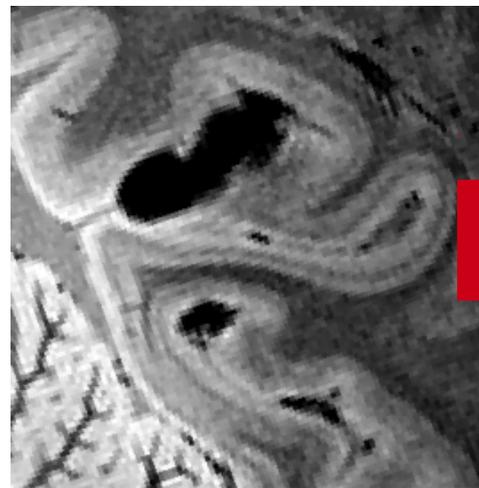
Jouvent E et al, 2011



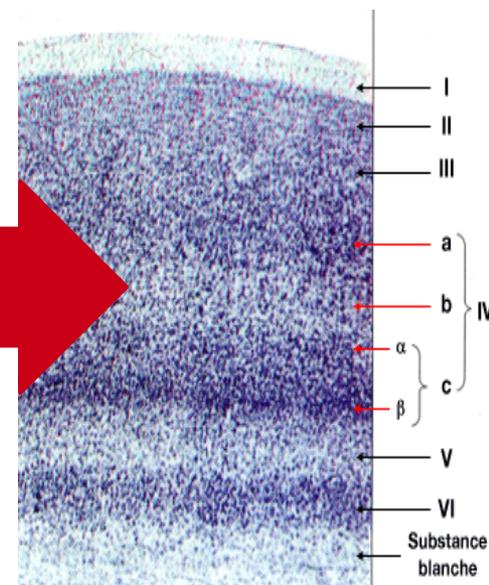
microvascularisation



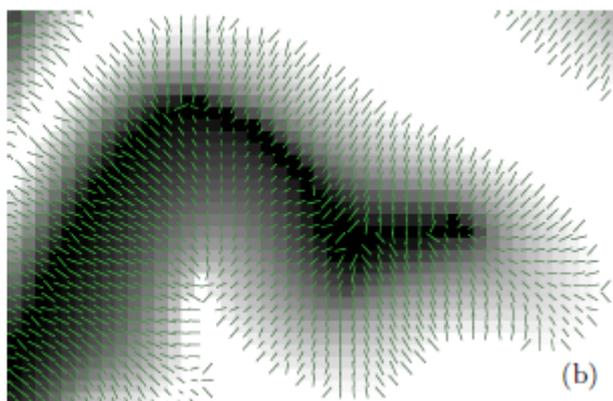
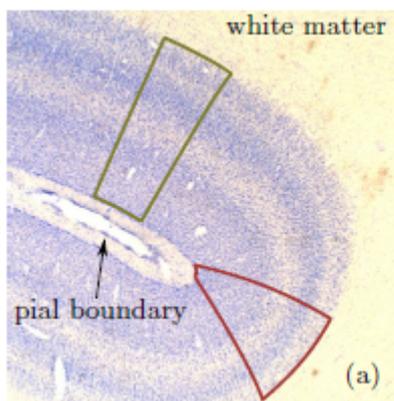
cervelet



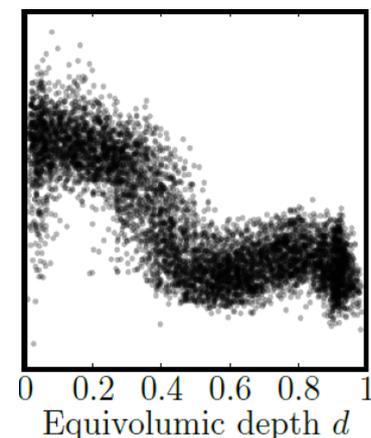
couches corticales



Le contraste lié au fer en IRM à très haut champ révèle la **structure laminaire du cortex**. Les **couches corticales remplissent des rôles fonctionnels différents** et les cartographier permettra de mieux comprendre le fonctionnement du cerveau humain (**échelle mésoscopique**).

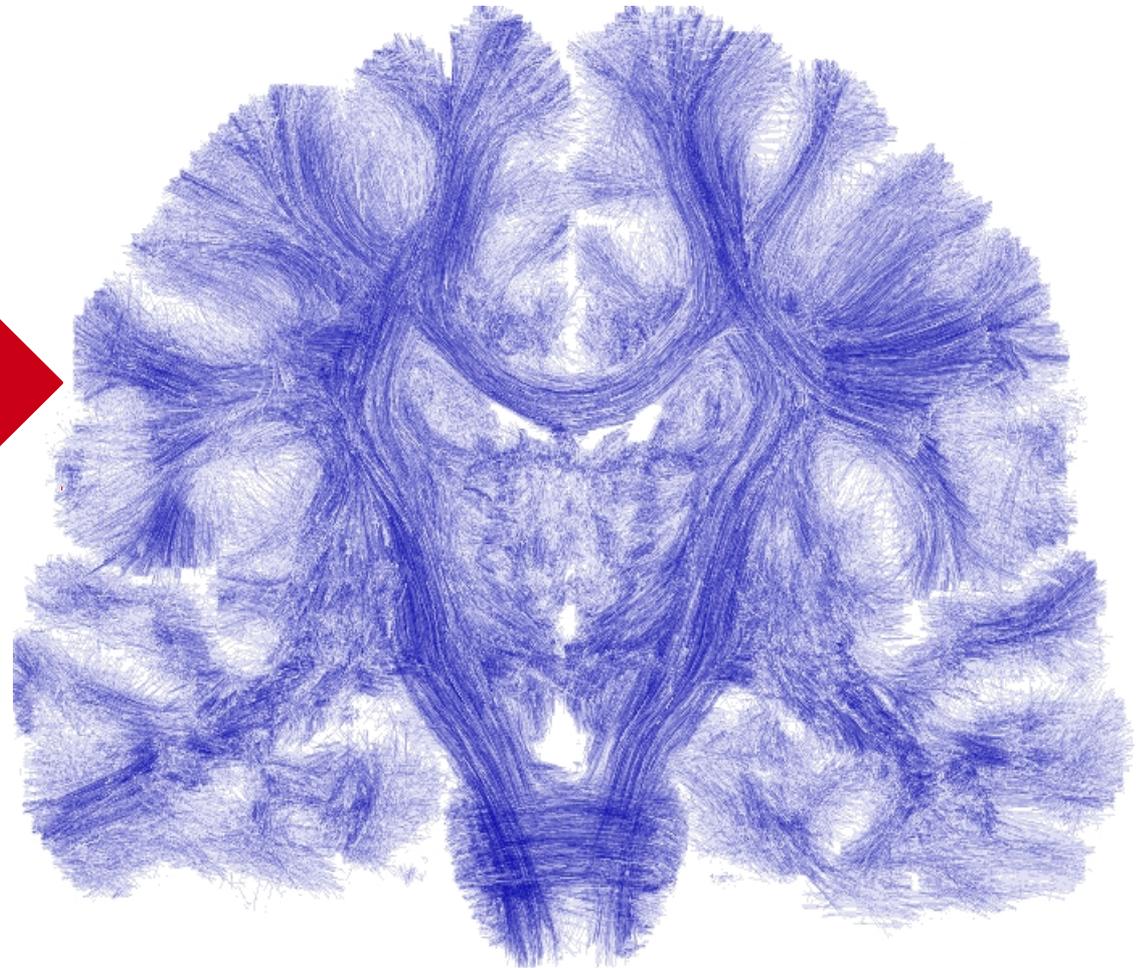
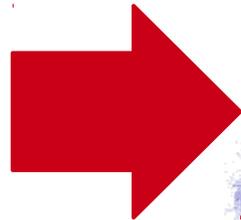
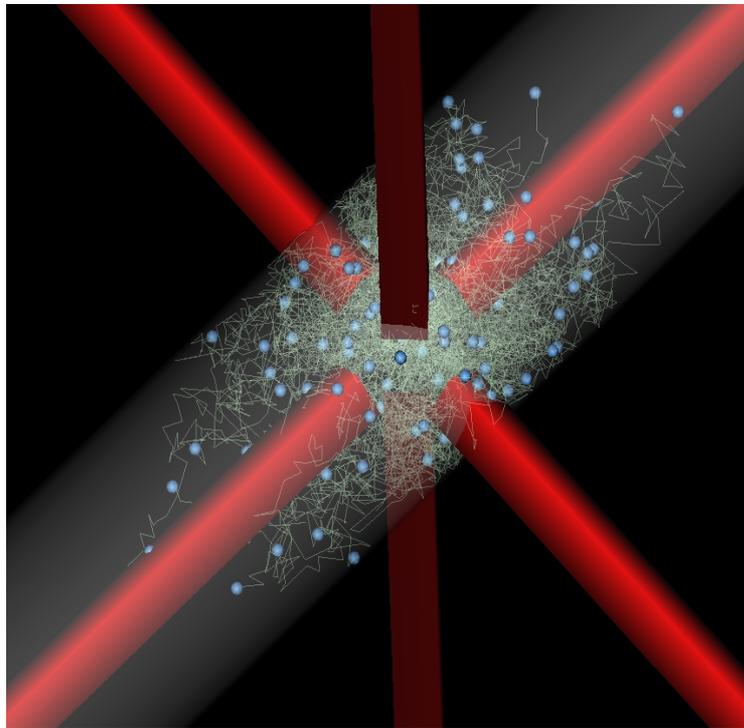


Leprince et al, 2014



# Découvrir les connexions du cerveau humain : le projet CONNECT (2009-2012)

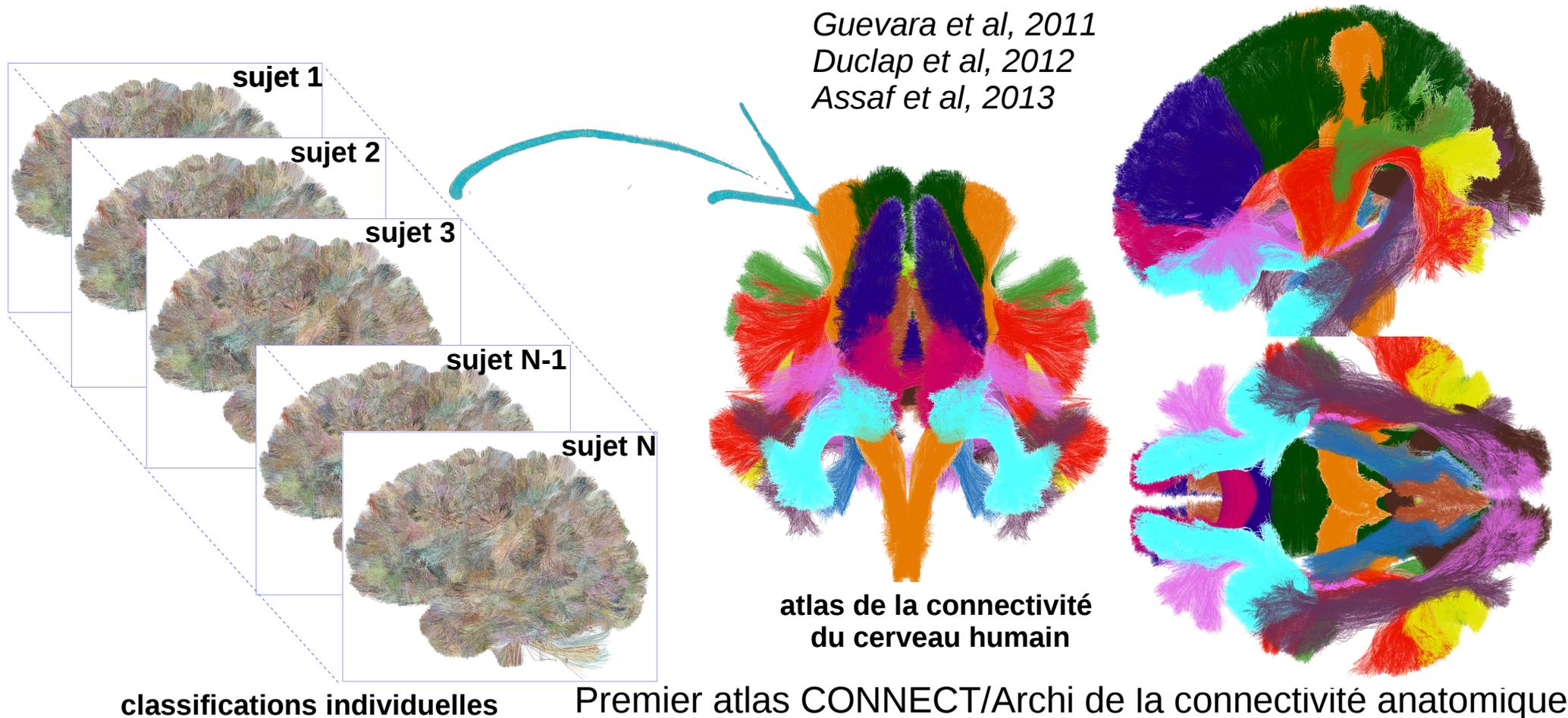
Le mouvement brownien des molécules d'eau dans le cerveau est très restreint au sein des axones présents dans la substance blanche à cause de la présence d'une gaine de myéline jouant le rôle de barrière imperméable : l'anisotropie du mouvement révèle la direction des axones ! *Le Bihan, 1986 ; Basser et al, 1994*



L'IRM de diffusion est sensible au déplacement des molécules d'eau s'opérant à une échelle microscopique.

# Découvrir les connexions du cerveau humain : le projet CONNECT (2009-2012)

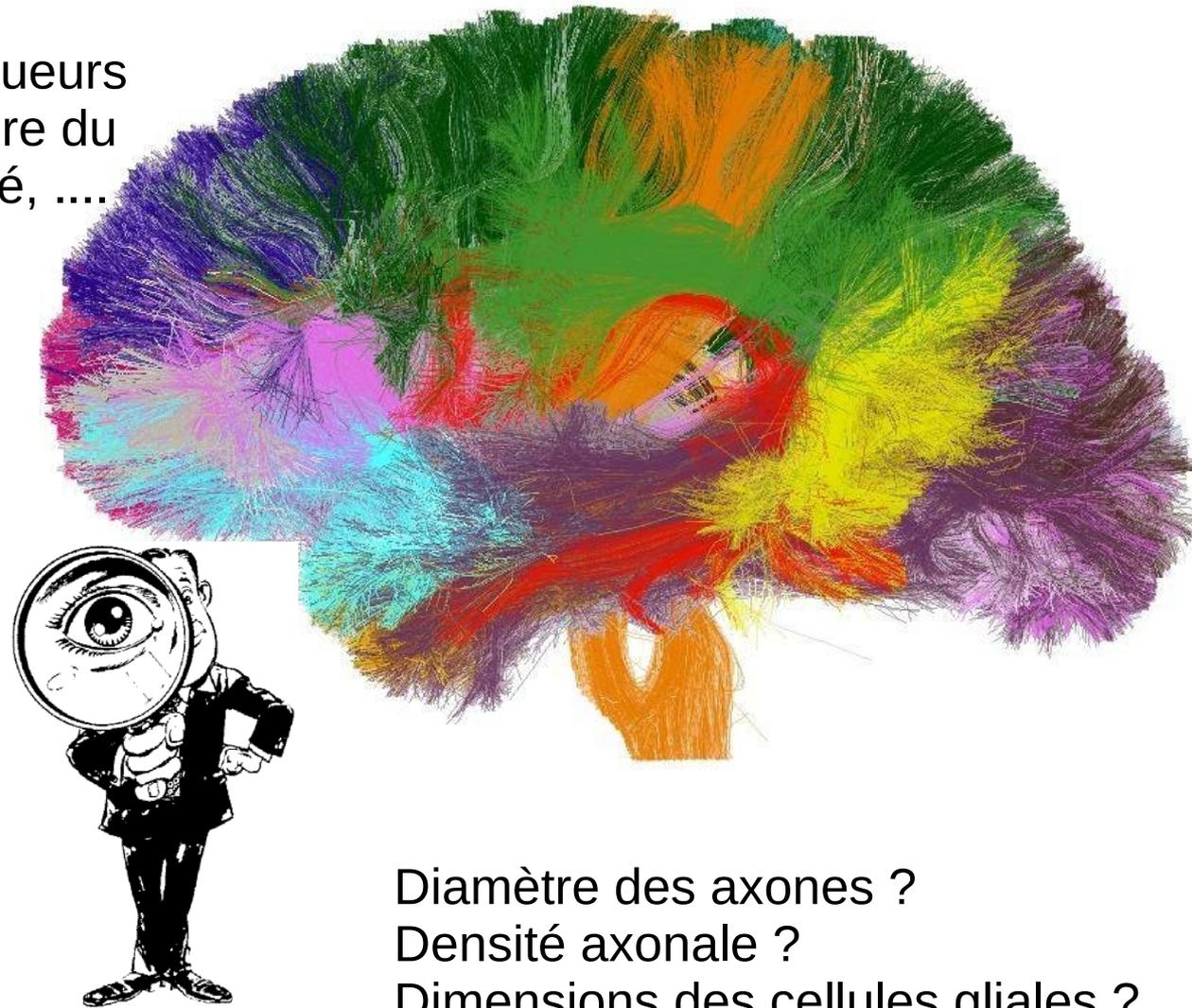
- La combinaison de techniques de tractographie et d'outils de classification permet
- la **mise en correspondance des tractogramme individuels** au sein d'une population d'individus
  - à un **neuronatome d'étiqueter** individuellement chaque « cluster » de fibres
  - et ainsi de construire un **atlas anatomique de la connectivité cérébrale**



# La microscopie par IRM de diffusion pour sonder les tissus

## Paramètres microstructurels de la substance blanche

Nécessité d'aller vers des biomarqueurs plus spécifiques de la microstructure du parenchyme que la FA, la diffusivité, ....



Diamètre des axones ?  
Densité axonale ?  
Dimensions des cellules gliales ?  
  
Et dans la matière grise ???

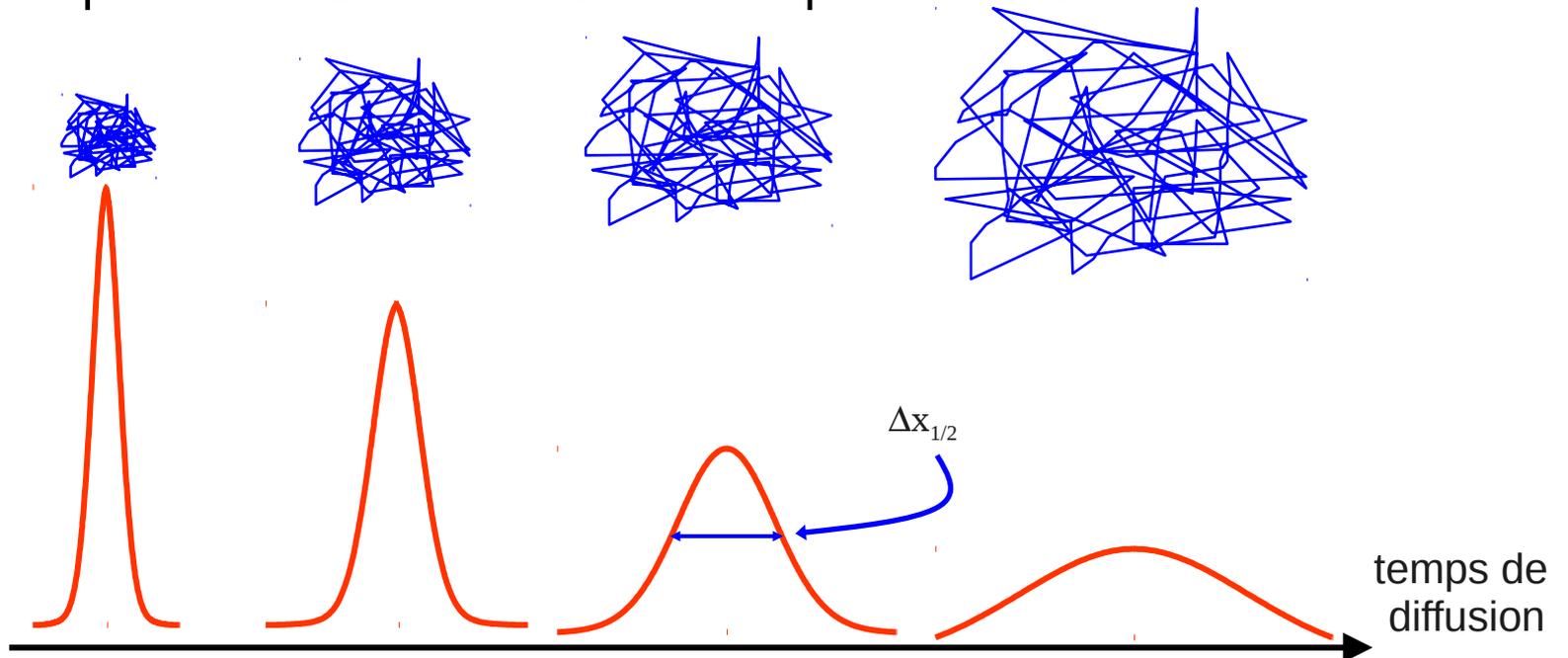
# La microscopie par IRM de diffusion pour sonder les tissus

## Rappel sur le processus de diffusion libre

### Processus de diffusion libre

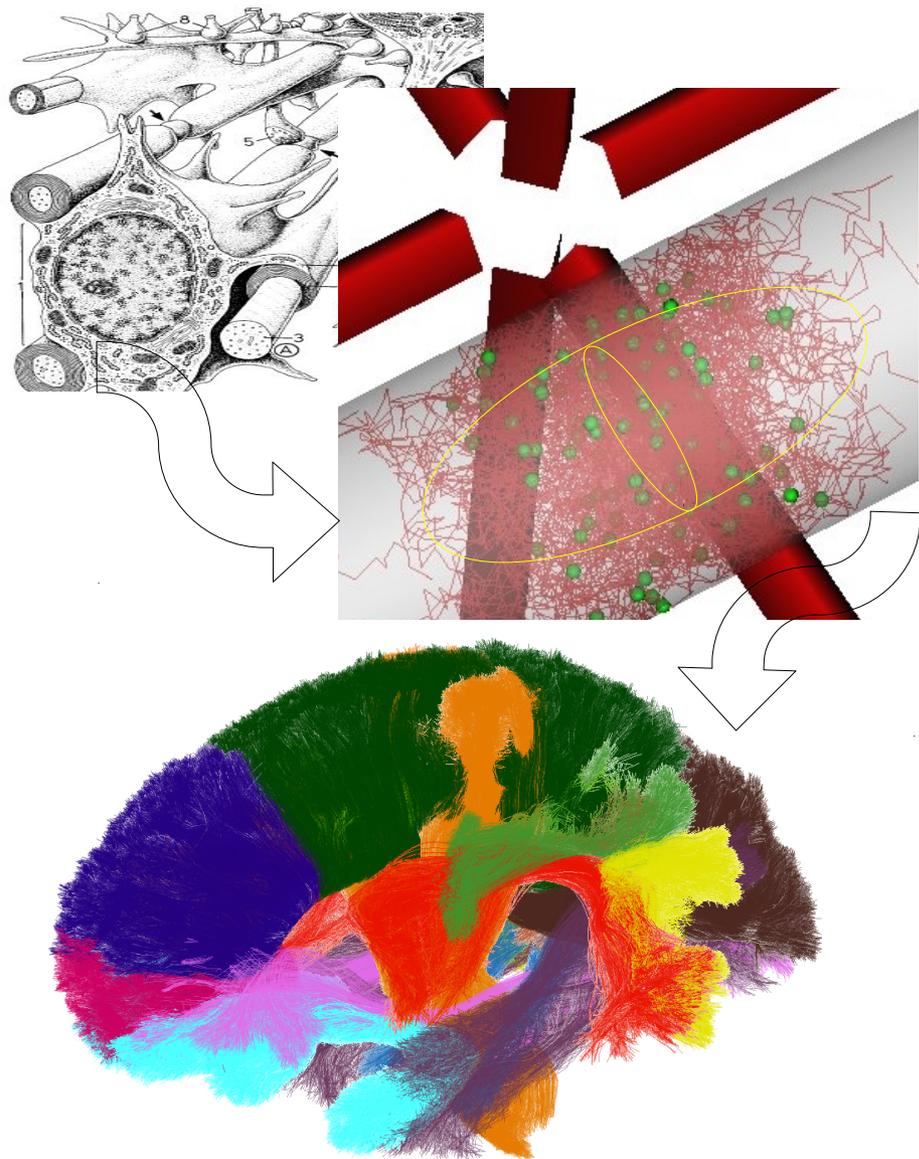


### Distribution des déplacements en fonction du temps de diffusion

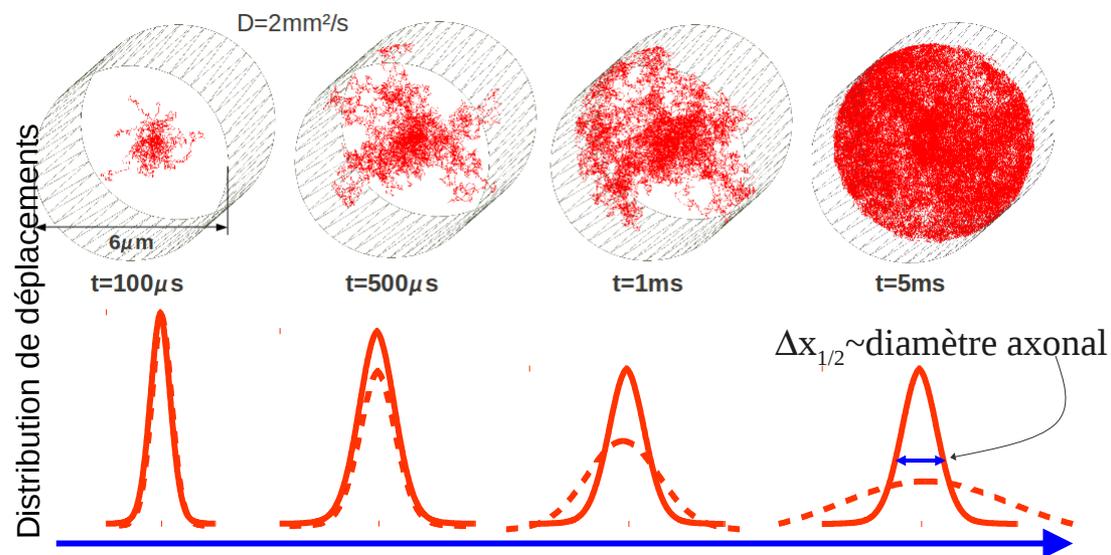


# La microscopie par IRM de diffusion pour sonder les tissus

## Mesurer les effets de restriction pour quantifier le diamètre des axones

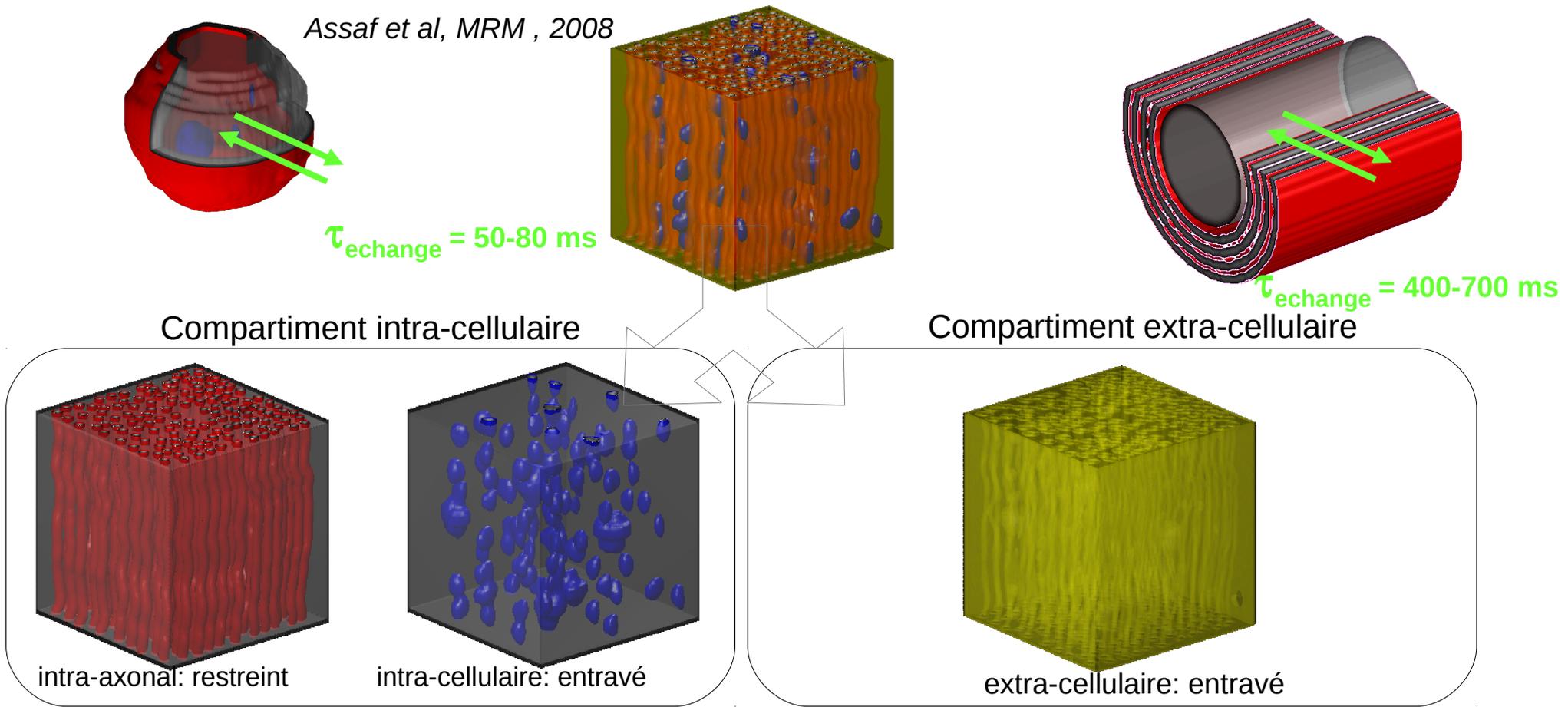


Avec de puissants gradients ( $>70\text{mT/m}$ ), l'IRM de diffusion peut se transformer en microscope car les membranes des cellules restreignent le mouvement des molécules d'eau et imposent donc leur « empreinte » au signal d'IRMd.



anisotropie du **profil angulaire** des déplacements = **orientation** du tissu (utilisé en tractographie)  
**amplitude des déplacements** en fonction du temps de diffusion = **dimension des cellules** !

# Principe de la microscopie par IRM de diffusion : modèle microstructurel de la substance blanche cérébrale

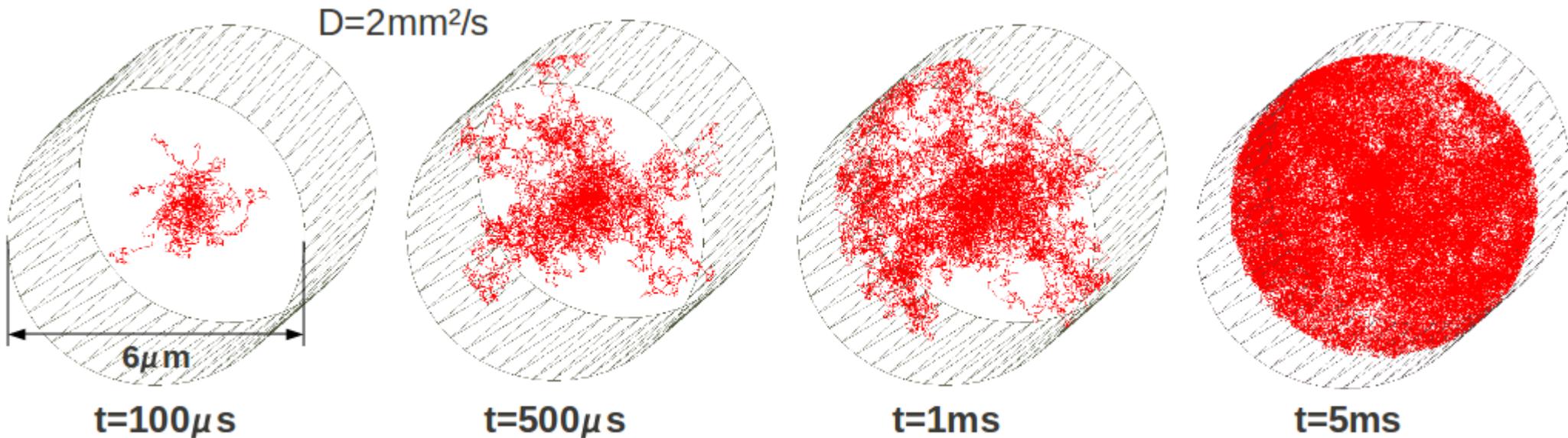


L'équation du signal pondéré en diffusion dans une population d'axones quasi imperméables dépend de :

- la distribution des diamètres des axones
- de la densité axonale

# La microscopie par IRM de diffusion pour sonder les tissus

## Atténuation du signal de diffusion dans des cylindres



$$\frac{M_{xy}^{\text{restreint}}(\mathbf{q}, \tau, TE)}{M_{xy}(\mathbf{0}, \tau, TE)} = \sum_i \frac{f_i}{\pi a_i^2} \cdot \left[ \sum_k 4 \exp[-\beta_{0k}^2 D_r \Delta / a_i^2] \times \left[ \frac{(2\pi q a_i) J'_0(2\pi q a_i)}{(2\pi q a_i)^2 - \beta_{0k}^2} \right] \right. \\ \left. + \sum_{nk} 8 \exp[-\beta_{nk}^2 D_r \Delta / a_i^2] \times \frac{\beta_{nk}^2}{\beta_{nk}^2 - n^2} \times \left[ \frac{(2\pi q a_i) J'_n(2\pi q a_i)}{(2\pi q a_i)^2 - \beta_{nk}^2} \right] \right]$$

{ $a_i$ } : rayon des cylindres

{ $f_i$ } : fractions volumiques des cylindres

*Callaghan et al, 1991*

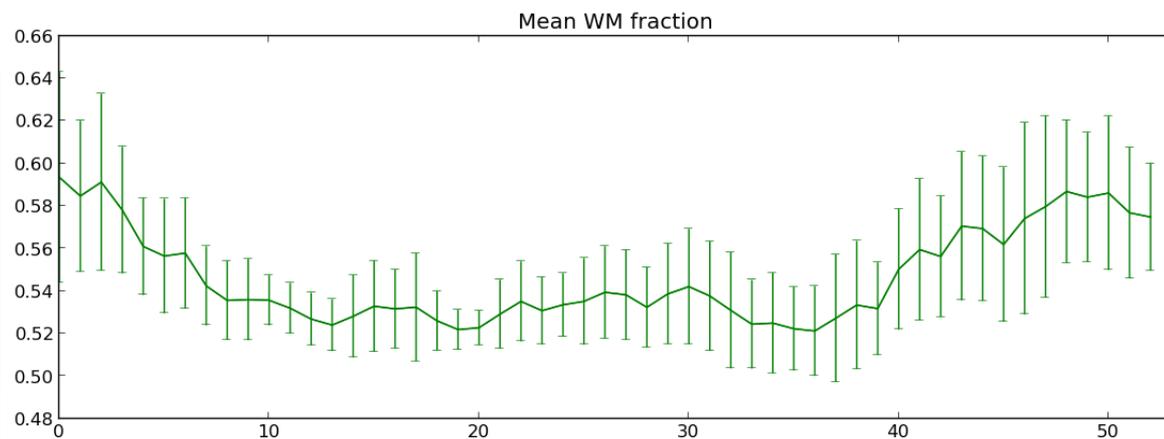
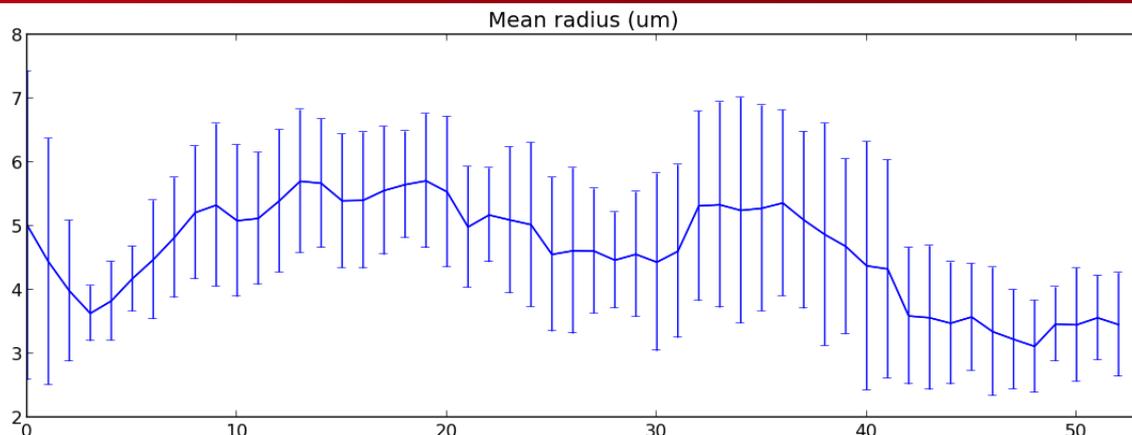
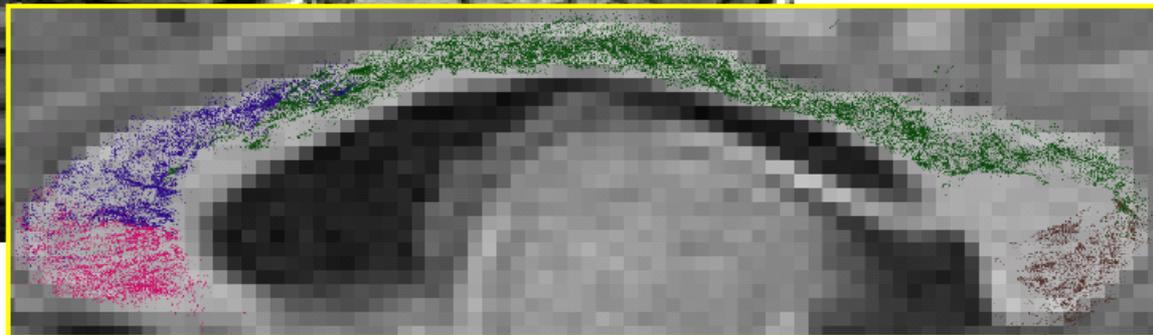
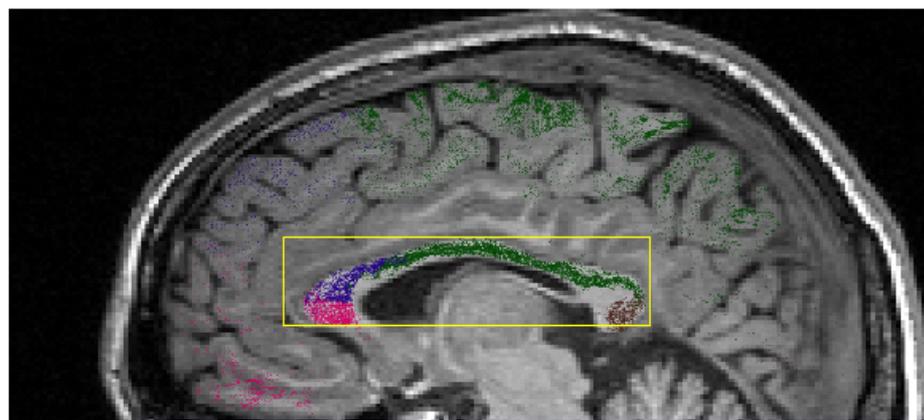
# Etude de la microstructure de la substance blanche : diamètre axonal et densité axonale

Acquisition @7T (50mT/m en valeur nominale)  
Profils moyens du diamètre axonale et de la densité axonales dans le corps calleux calculés à partir d'acquisitions de IRMd sur 10 sujets sains.

10 schémas PGSE avec :

- 10 b-values entre 700s/mm<sup>2</sup> et 6000s/mm<sup>2</sup>
- 30 orientations par profile
- 10 temps de diffusion entre 19 and 49ms

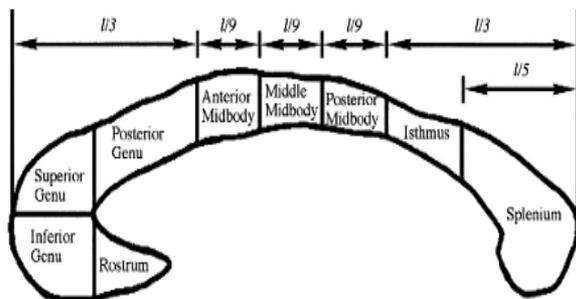
Temps d'acquisition : 1h15min



Forte reproductibilité de la mesure du diamètre axonal et de la densité axonale @7T (50mT/m) à partir de 10 profils PGSE!

*Lebois et al, in prep*

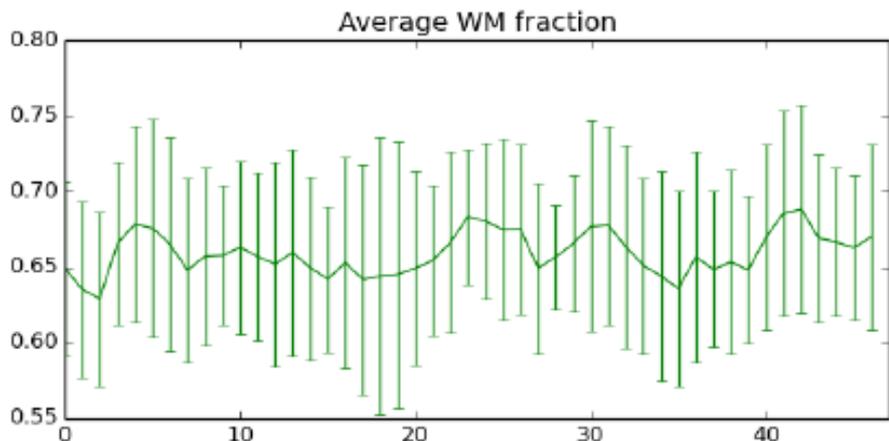
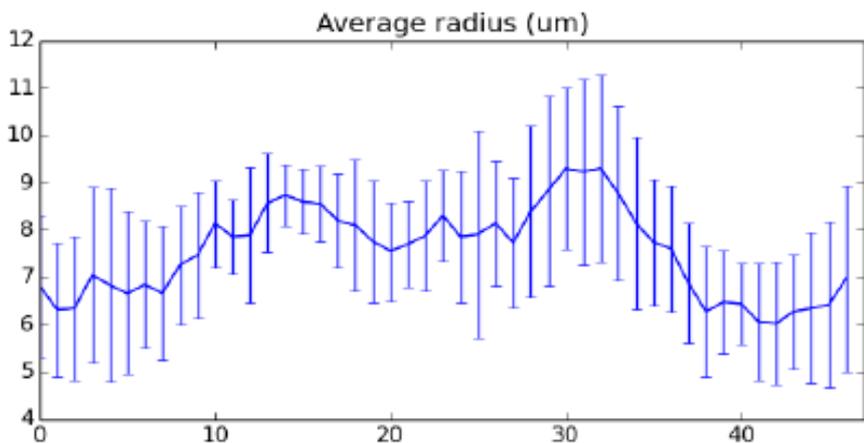
# Modification de l'ultrastructure du corps calleux dans le trouble autistique de haut niveau (syndrome Asperger)



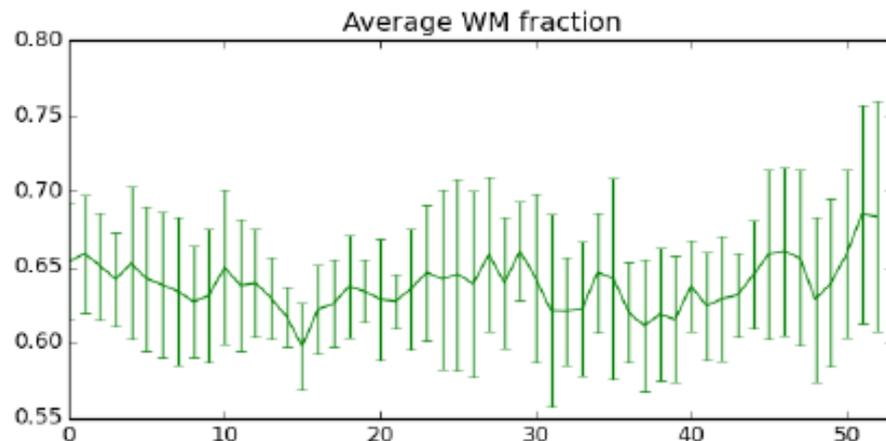
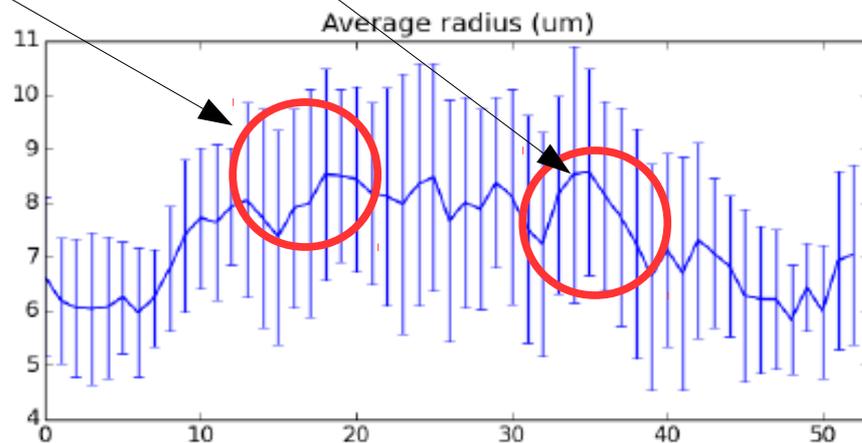
Collaboration avec la fondation Fondamental ( Pr Leboyer, Dr Houenou, Centre Albert Chenevier, CHU Henri Mondor, AP-HP)

Différences significatives de diamètre (hausse) et densité (baisse) des axones entre patients et sujets sains au niveau de la partie postérieure du genou et de l'isthme.

Controls

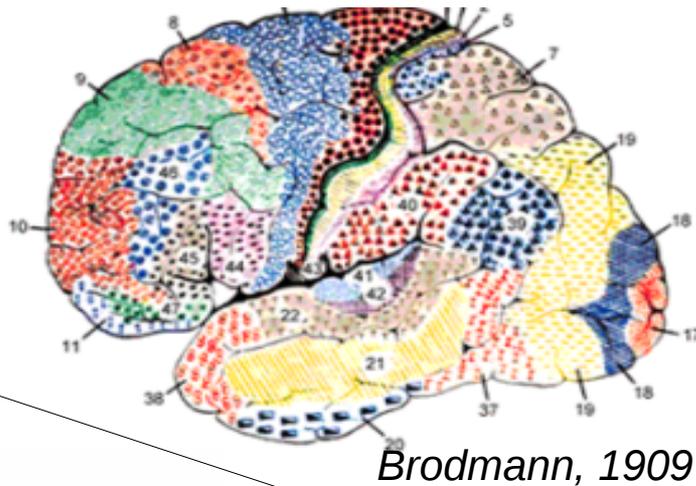


Patients

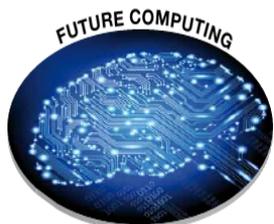
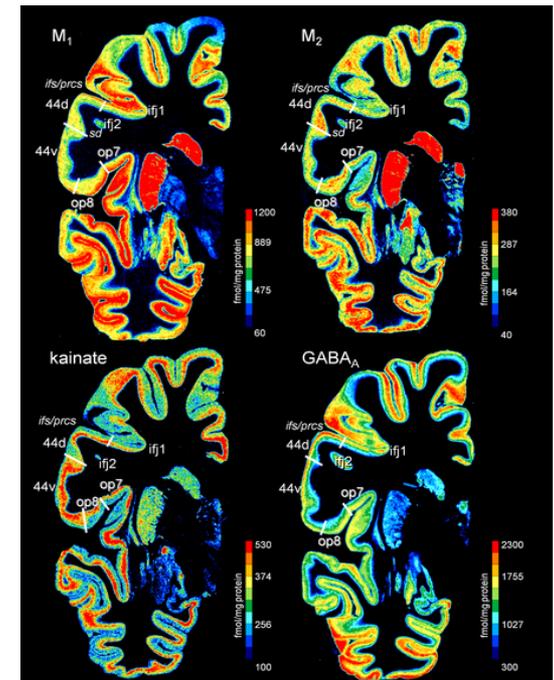


# Aller a delà des atlas post-mortem du début du 20ème siècle : the Human Brain Project (2013-2023)

Histologie & Microscopie optique



Autoradiographie des récepteurs des neurotransmetteurs



POST-MORTEM  
IN VIVO

Neurospin est en charge de :  
- l'acquisition de données IRM *in vivo* stratégiques  
- construire un nouvel atlas *in vivo* du cerveau humain

12 subjects

400000 voxels

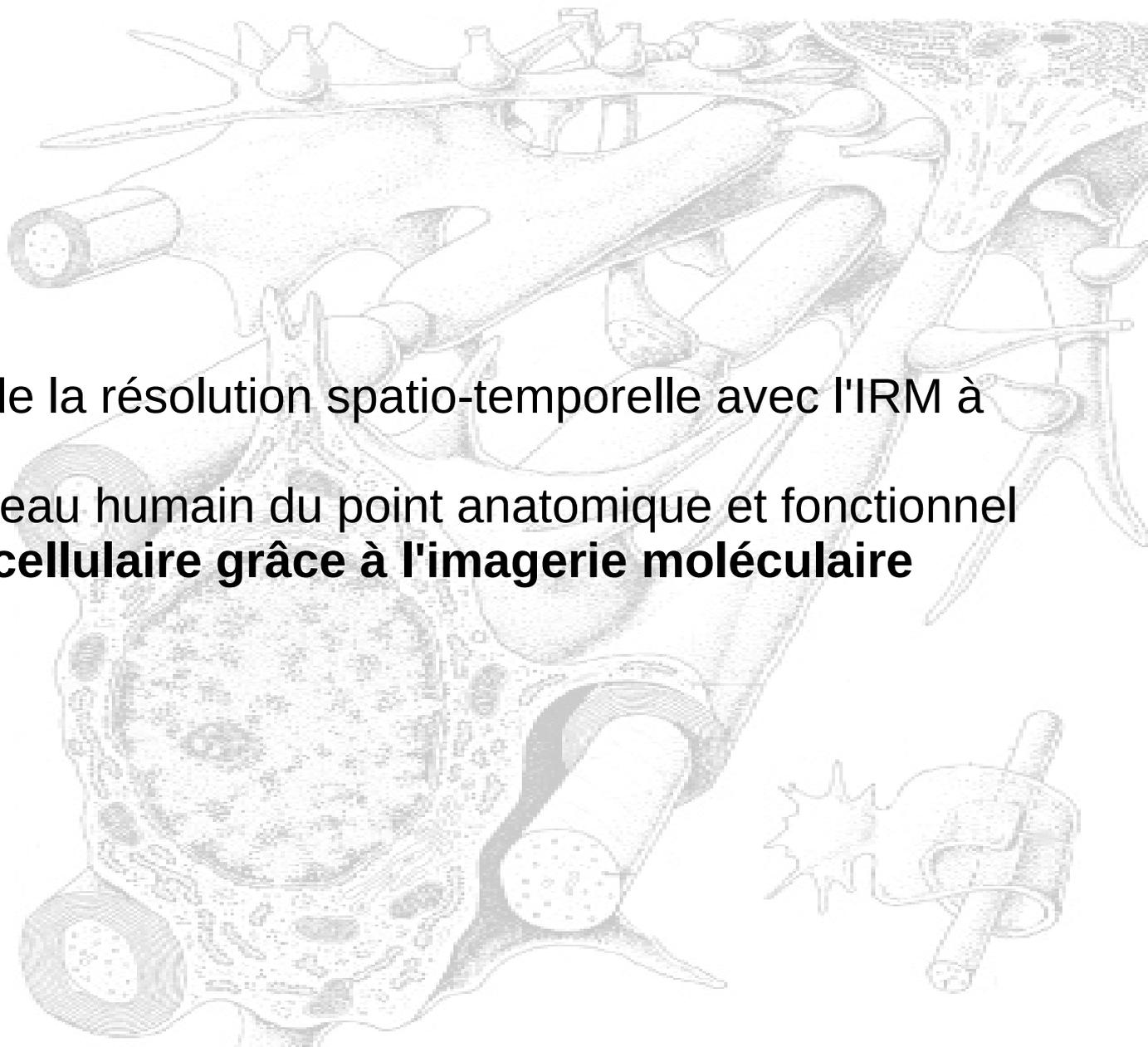
2013-2023

37 sessions d'IRMf (~100 fonctions)  
10 sessions d'IRMd (anatomical connectivity inference)  
1 session d'IRM anatomique (T1w, T2w, T2\*w, qMRI)

## Introduction

1. Pousser les limites de la résolution spatio-temporelle avec l'IRM à très haut champ
2. Cartographier le cerveau humain du point anatomique et fonctionnel
- 3. Atteindre l'échelle cellulaire grâce à l'imagerie moléculaire**

## Conclusion



## SENSIBILITE

- IRM à très haut champ
- Sondes performantes



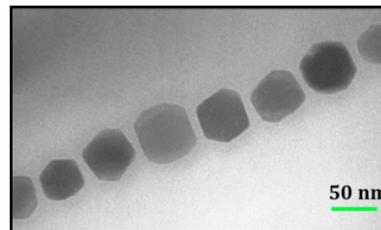
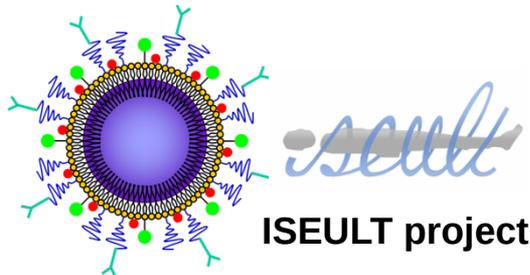
17.2T preclinical scanner

11.7T clinical scanner



## SPECIFICITE

- Sensibilité / Affinité élevées d'agents de contrastes fonctionnalisés

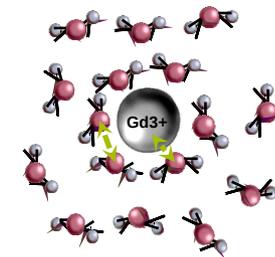


MEFISTO project

## QUANTIFICATION

- Séquences IRM dédiées
- Modélisation des mécanismes de contraste et de la biodistribution

$$\frac{1}{T_1} = \frac{1}{T_{10}} + r_1 [\text{Gd}^{3+}]$$



Mériaux et al, 2012

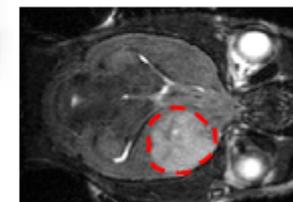
La plupart des IRM sont réalisées sans l'injection d'agent de contraste, contrairement à la tomographie X ou à la tomographie par émission de positons.

Des agents de contraste dérivés de chelates de gadolinium (Gd) peuvent être utilisés pour rehausser le contraste dans les tissus vascularisés, par modification des caractéristiques magnétiques T1 et T2.

L'imagerie moléculaire est une association entre la chimie, la pharmacologie et l'imagerie IRM pour concevoir de nouveaux agents de contraste à administrer préalablement ou en cours d'acquisition afin de rehausser le contraste de processus biologiques.

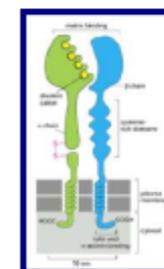
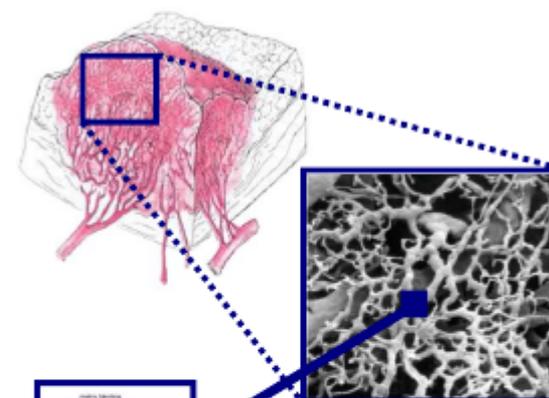
# Exemple de l'imagerie moléculaire des tumeurs cérébrales

**Modèle de tumeur cérébrale :** injection intra-cérébrale de cellules U87 MG cells (glioblastome humain) dans une souris nude



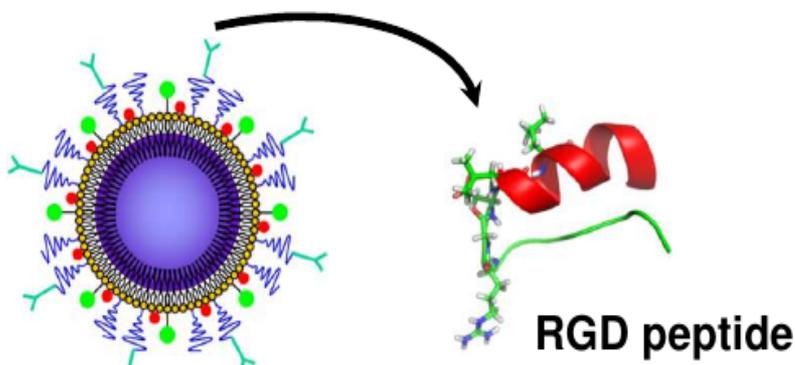
**Biomarqueurs de la tumeur :** les intégrines  $\alpha_v\beta_3$  sont sur-exprimées dans les vaisseaux néoangiogéniques

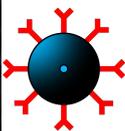
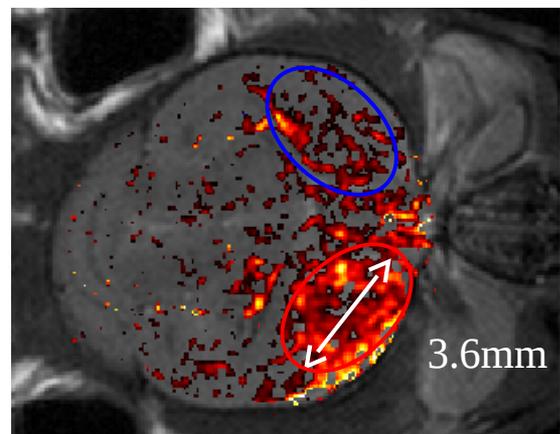
**Agent de contraste IRM :** émulsion de gadolinium (Gd) fonctionnalisée avec des peptides RGB



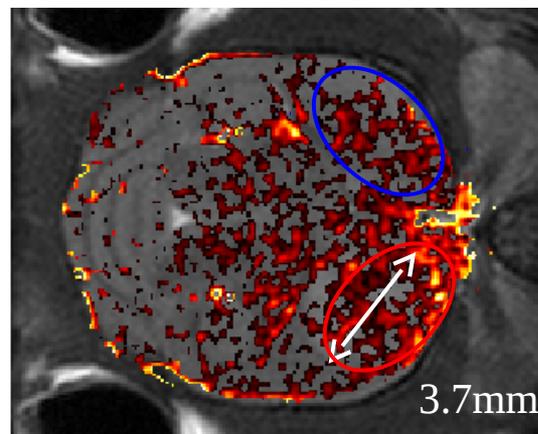
$\alpha_v\beta_3$   
integrins

-  Lipid core
-  Phospholipid
-  Gadolinium
-  PEG
-  Rhodamine



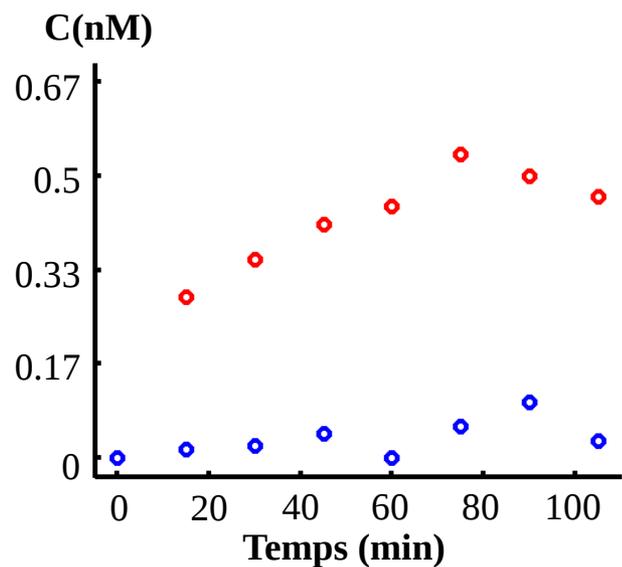
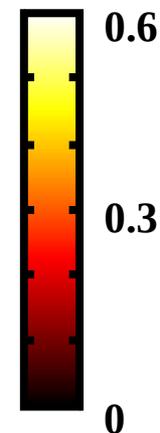


3.6mm

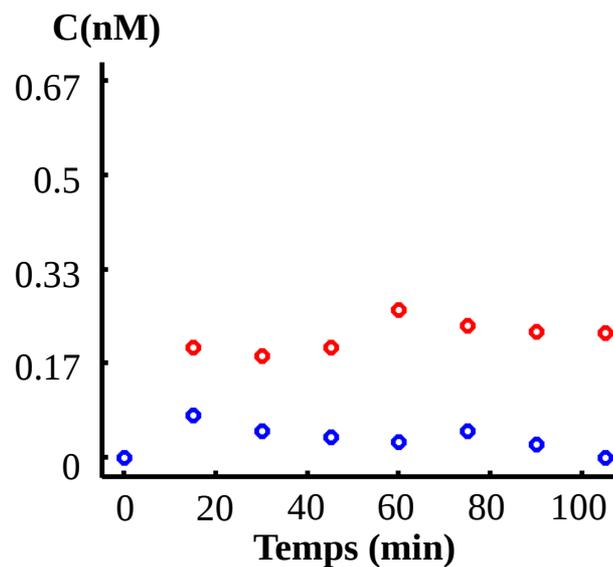


3.7mm

C (nM)



Agent de contraste fonctionnalisé

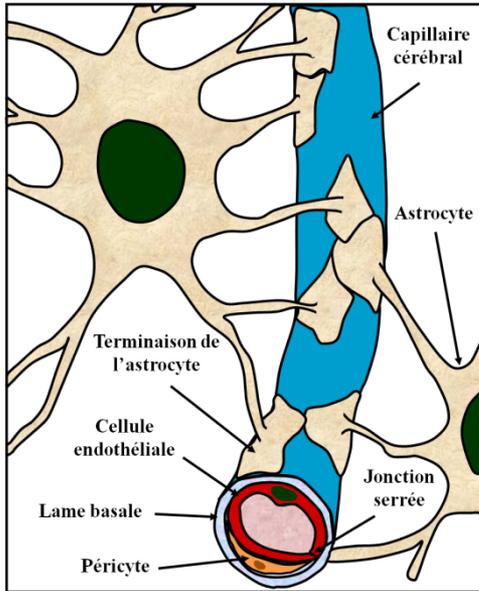


Agent de contraste non fonctionnalisé

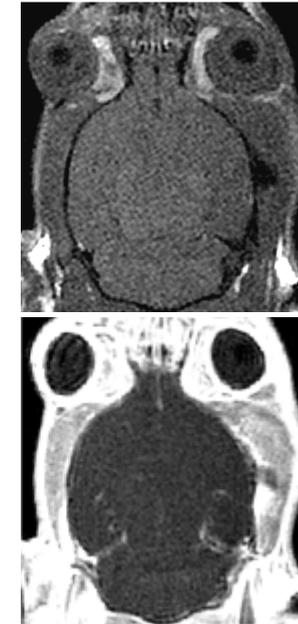
○ tumeur  
○ tissu sain

Marty et al, in prep

# Ouverture de la barrière hématoencéphalique (BHE) par ultrasons



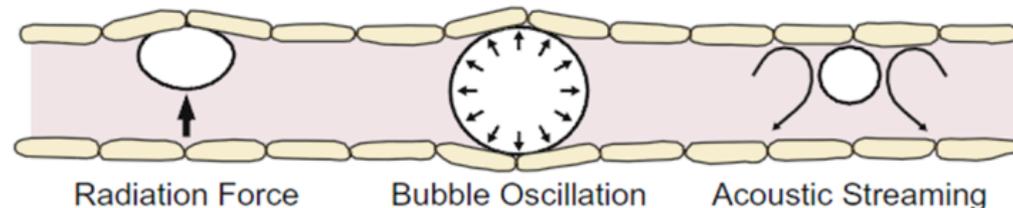
- Délivrance de médicaments dans le cerveau limitée par l'existence d'une barrière hématoencéphalique (BHE):
  - Jonctions serrées entre cellules endothéliales
  - Barrière imperméable pour protéger le cerveau d'attaques extérieures



Dotarem®  
injection  
(500 Da)

## • Ouverture de la BHE:

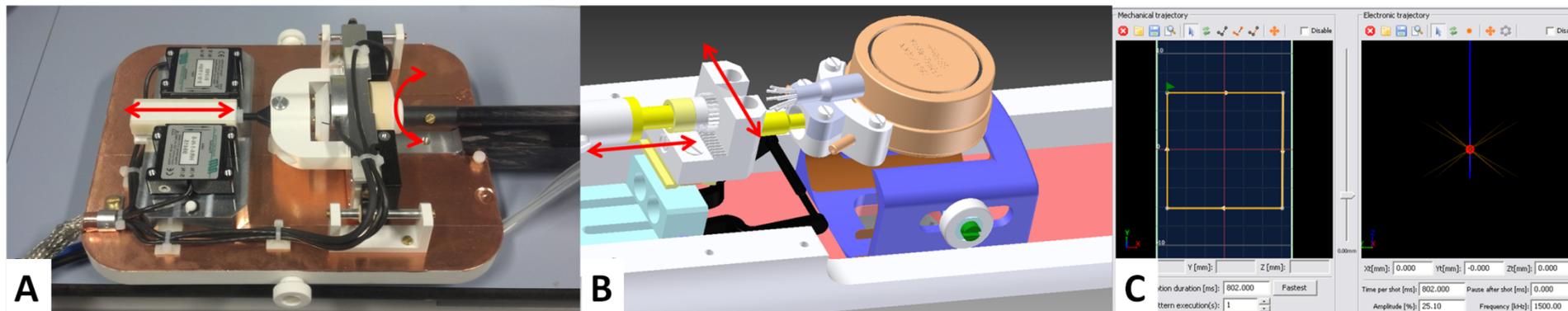
- Injection intracérébrale, injection de mannitol (choc osmotique),...
- injection de micro-bulles et application d'ultrasons focalisés



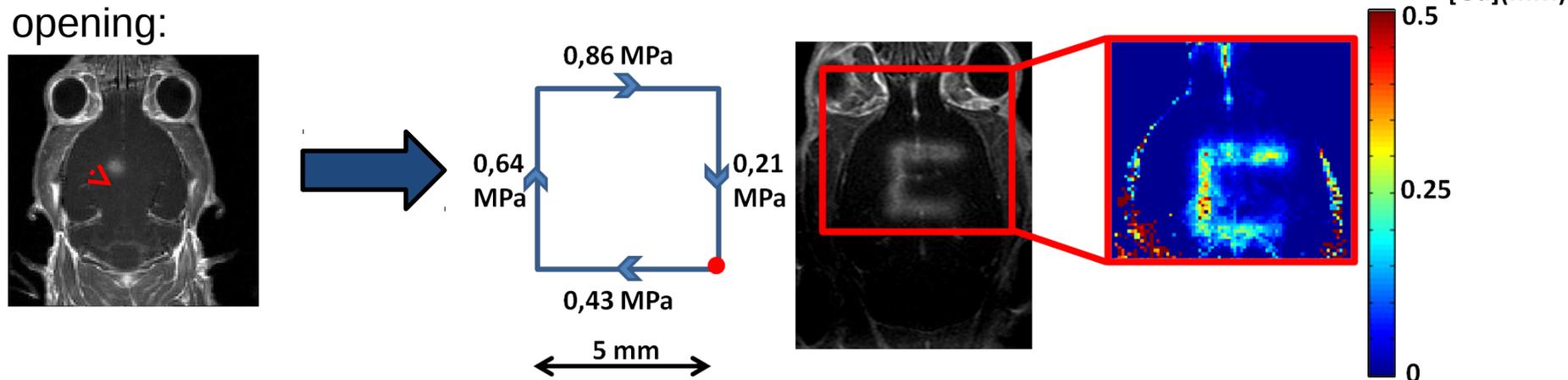
*Hynynen et al, 2001*

# Ouverture de la barrière hématoencéphalique (BHE) grâce à l'utilisation d'ultrasons sous IRM

- Contrôle temps réel *in situ* de la trajectoire d'ondes ultrasonores pour ouvrir la barrière hématoencéphalique:



- Détermination *In situ* du seuil de pression acoustique pour ouvrir la BHE opening:



**L'IRM à très haut champ** est un outil clé en **neurosciences** pour améliorer la résolution des images du cerveau humain et descendre à l'**échelle mésoscopique** nécessaire pour observer les colonnes corticales individuelles.

La communauté travaille actuellement à la construction d'un **nouvel atlas anatomo-fonctionnel du cerveau humain** permettant de modéliser sa variabilité anatomique, sa connectivité anatomique et fonctionnelle et ses réseaux à haute résolution.

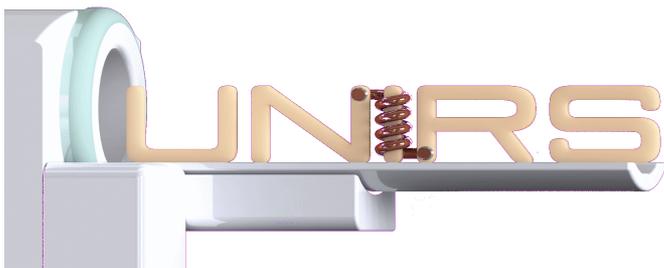
Pour atteindre l'échelle cellulaire, deux axes sont actuellement en cours d'investigation : la **microscopie par IRM de diffusion** permettant de cartographier la cytoarchitecture des tissus cérébraux, et l'**imagerie moléculaire** permettant d'étudier les mécanismes biologiques induits par les pathologies.

**Merci pour votre attention !**

*Remerciements:*

Aux organisateurs du Centre  
d'Alembert

A mes collègues de Neurospin,  
de l'I2BM et de l'UPSay



## Les équipes de UNIRS (Cyril Poupon)

**Clinical UHF MRI team :**

**Alexandre Vignaud**  
Alexis Amadon  
Nicolas Boulant  
Cécile Lerman

**MR Microscopy team :**

**Luisa Ciobanu**  
Tomokazu Tsurigazawa  
Denis Le Bihan

**Molecular imaging team :**

**Sébastien Mériaux**  
Benoît Larrat  
François Geffroy  
Erwan Selingue

**Brain metabolism and  
heteronuclear imaging**

**Fawzi Boumezbeur**  
Boucif Djemaï

**Coil Antenna team :**

**Michel Luong**  
Eric Giacomini  
Elodie Georget  
Edouard Chazel

**Electronics & Mechanics shop :**

**Laurent Larivière**  
Jérémy Bernard  
Marie-France Hang