



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : 16 octobre 2019

Prénom et nom de famille de l'auteur : **Mathilde BIGOT**

Titre de la thèse : « *Élastographie par résonance magnétique multifréquence in vitro et ex vivo pour la caractérisation d'agrégats fibrillaires cérébraux* »



Résumé

Parmi plusieurs processus biologiques impliqués dans la démence, l'agrégation fibrillaire de protéines endogènes arborant un défaut de conformation est une caractéristique précoce des maladies neurodégénératives. L'élastographie par résonance magnétique (ERM), une technique d'imagerie qui permet de cartographier les propriétés mécaniques des tissus, a récemment été appliquée dans le cadre des maladies neurodégénératives. Bien que des changements mécaniques associés à ces maladies aient été détectés, l'effet mécanique des fibrilles n'a pas encore été isolé dans des études cliniques ou précliniques. Ce travail de thèse vise à exploiter les propriétés fractales des fibrilles pour les différencier de protéines non agrégées. C'est l'exposant de la loi puissance obtenu par ajustement à des données ERM multifréquences acquises sur fantôme et sur cerveau de rat *ex vivo* qui permettrait de révéler à l'échelle macroscopique, la présence à l'échelle microscopique de ces agrégats fibrillaires.

Au cours de cette thèse, un banc d'élastographie IRM pour l'imagerie d'échantillons *in vitro* et *ex vivo* a été développé. Ce dispositif a permis de mettre en œuvre une série de mesures ERM multifréquences (400 à 1200 Hz) sur des échantillons d'agarose contenant deux types de fibrilles, α -Syn et A β , et une protéine non agrégée utilisée comme témoin. Le même dispositif a permis de caractériser en ERM multifréquence (800 à 1200 Hz) des cerveaux de rats *ex vivo* préalablement injectés avec de l' α -Syn au niveau du striatum. Pour chaque rat, le striatum controlatéral a été injecté avec une solution saline et utilisé comme témoin. L'ensemble des données ERM ont été acquises sur un système préclinique 4,7 T à l'aide d'une séquence RARE modifiée. Après une inversion 3D directe, le module de stockage, l'angle de phase et la vitesse des ondes ont été extraits des élastogrammes. L'exposant de la loi puissance γ est obtenu par ajustement aux données multifréquences.

Dans les inclusions contenant des fibrilles, γ était significativement plus élevé que dans celles contenant la protéine non agrégée. Ce résultat est d'autant plus intéressant que les paramètres monofréquence étaient peu affectés par la présence des fibrilles : l'ERM multifréquence apporte une information sur la microstructure des tissus et permet de caractériser aussi petites soient-elles (quelques μ m) les protéines fibrillaires.

Chez les rats, les modules de stockage et de perte diminuent de façon significative sur l'ensemble des fréquences étudiées par rapport au striatum controlatéral. Les paramètres γ et φ en revanche ne permettent pas de discriminer l'injection de fibrilles de l'injection contrôle. Des expériences complémentaires seraient nécessaires pour comprendre l'absence de détection *ex vivo*.

Cette thèse constitue une contribution méthodologique originale dans le domaine de l'ERM, en isolant *in vitro* pour la première fois l'effet biomécanique de structures fibrillaires impliquées dans les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson.