Mesures de diffusion dépendantes du temps par SRM pour sonder les échanges de lactate entre l'intra et l'extracellulaire

Eloïse Mougel[1], Sophie Malquin[1], Marco Palombo[2,3], Julien Valette[1]
[1]*Université Paris-Saclay, CEA, CNRS, MIRCen, LMN, Fontenay-aux-roses, France,*
[2]*CUBRIC, School of Psychology, Cardiff University, Cardiff, United Kingdom*,
[3]*School of Computer Science and Informatics, Cardiff University, Cardiff, United Kingdom*

Objectifs : La question des échanges du lactate entre les espaces intra et extracellulaire (EIC et EEC) est cruciale, notamment dans la très controversée navette lactate[1], avec une vitesse d'échange du lactate inconnue *in vivo*. Les mesures de diffusivité et du kurtosis en fonction du temps de diffusion ($D(t_d)/K(t_d)$) par spectroscopie pondérée en diffusion permettent de sonder la microstructure des tissus et les échanges entre ces espaces[2-5]. Nous proposons, ici, de mesurer $D_L(t_d)/K_L(t_d)$ du lactate pour estimer le temps d'échange de celui-ci par rapport au temps de diffusion.

Matériels et Méthodes : Trois souris C57/BL6 anesthésiées (isoflurane ~ 1.0%) ont été scannées dans un IRM Bruker 11,7 T avec une cryosonde. Les spectres de l'eau et des métabolites ont été acquis dans un voxel de 63µL (fig.A) avec une séquence STE-LASER[6] (TE = 33,5 ms), avec des pondé-rations en diffusion (*b*) isotropes (moyenne sur 8 directions pour l'eau et 32 pour les métabolites, avec respectivement b = 0,2 ; 0,6 ; 1,2 ; 2,0 ; 2,5 ms/µm² et b = 0,2 ; 0,9 ; 1,9 ; 3,2 ; 4,3 ; 6,9 ; 8,0 ms/µm²), en faisant varier le t_d = 12,2 ; 15,5 ; 20,8 ; 30 ; 42,5 ; 100 ; 250 ; 500 ms et 42,5 ; 100 ; 250 ; 500 ms, respectivement. Les valeurs de D et K ont été estimées en ajustant le modèle du kurtosis[7] aux atténuations pour chaque t_d.

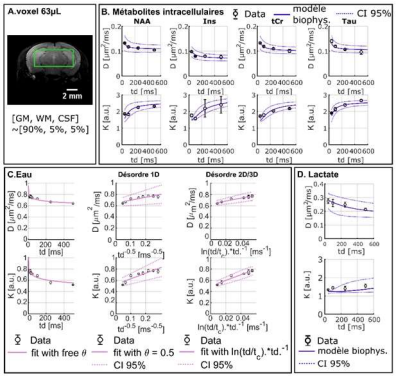

Figure présentant le voxel d'intérêt (A) et les mesures $D(t_d)/K(t_d)$ (en noir) pour quelques métabolites intracellulaires (B), l'eau (C) et le lactate (D) et les ajustements avec des modèles analytiques d'un désordre structurel (mauve) ou biophysique de diffusion restreinte (bleu).

Résultats : Pour les métabolites (fig.B) la restriction dans l'EIC domine, car ceux-ci n'échangent pas. Ainsi $K_M(t_d)$ augmente et $D_M(t_d)$ diminue et se modélisent correctement par un modèle de diffusion restreinte dans des sphères (20%) et des cylindres (80%). Les résultats sur l'eau (fig.C) montrent que $D_E(t_d)$ et $K_E(t_d)$ suivent une même loi en $\ln(t_d/t_c)/t_d$, suggérant que le désordre structurel 2D/3D domine, et qu'il est principalement dû à l'EEC et aux échanges rapides entre l'EIC et l'EEC. Pour le lactate (fig.D), $D_L(t_d)$ décroit. Sa valeur, bien plus grande que pour les autres métabolites, révèle la contribution de l'EEC. $K_L(t_d)$, lui, reste constant et est bien supérieur à K_E, ce qui suggère que la restriction domine toujours, et donc que le temps d'échange entre EIC et l'EEC est plus long que les t_d sondés (500 ms) et que le temps d'échange de l'eau.

Conclusion : Le comportement spécifique de $D_L(t_d)/K_L(t_d)$ renseigne sur la vitesse d'échange du lactate entre l'EIC et l'EEC, même si un meilleur modèle prenant en compte l'EEC serait nécessaire. Cette méthode innovante pourrait permettre d'évaluer des altérations des échanges de lactate entre l'EIC et l'EEC.

Références : 1. Pellerin L *et al.*, *PNAS*, 1994. 2. Aggarwal M *et al.*, *MRM*, 2014. 3. Lee HH *et al*., *NeuroImage*, 2020. 4. Valette J *et al*. *Front Neurosci*. 2018. 5. Mougel E *et al*. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 31*, 2022. 6. Ligneul C *et al.*, *MRM*, 2017. 7. Jensen JH *et al*., *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 11,* 2003.

Financements : (EM, SM, JV) ERC (n° 818266), (MP) UKRI (MR/T020296/2).